Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Heimann

NEBENWIRKUNGEN BEI NEUROLEPTIKA

Ein Vergleich zwischen Clozapin, Perazin und Haloperidol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
Dieter Bauer
aus Zeitz

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536519_0002

Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Heimann

NEBENWIRKUNGEN BEI NEUROLEPTIKA

Ein Vergleich zwischen Clozapin, Perazin und Haloperidol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
Dieter Bauer
aus Zeitz

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Heimann
2. Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. Ursula Breyer-Pfaff

Meiner Familie

INHALT

	Seite
1 Einleitung	1
2 Theorien der Neuroleptikanebenwirkungen	2
2.1 Leberschädigung	2
2.1.1 Mechanismen	2
2.1.1.1 direkt hepatotoxischer Mechanismus	2
2.1.1.2 indir. hepatotoxischer Mechanismus	2
2.1.2 klinische Bilder	4
2.1.2.1 Gelbsucht	4
2.1.2.2 Funktionsstörung ohne Ikterus	6
2.1.3 Inzidenzen	8
2.1.3.1 Häufigkeit der Gelbsucht	8
2.1.3.2 Häufigkeit der Funktionsstörung ohne Gelbsucht	8
2.2 Leukopoesestörung	11
2.2.1 Definitionen	11
2.2.2 Agranulocytose	12
2.2.2.1 toxischer Typ	13
2.2.2.2 allergischer Typ	13
2.2.2.3 idiosynkratischer Typ	13
2.2.3 Leukocytopenie	16
2.3 Kreislaufdepression	18
2.3.1 Mechanismus	18
2.3.2 klinisches Bild	18
2.3.3 Inzidenzen	20
2.4 Temperaturregulationsstörung	22
2.4.1 Mechanismus	22
2.4.2 klinisches Bild	22
2.4.3 Inzidenzen	23

Seite

3 Tübinger Studie 25

3.1 Methode 25

3.1.1 Datengewinnung 25

3.1.2 Aussagekraft der retrospektiven Studie 27

3.1.3 Struktur der Gruppen 28

3.2 Ergebnisse 33

3.2.1 Leber 33

3.2.1.1 Erhöhungen von mindestens einem Leberwert 33

3.2.1.2 Erhöhungen der Serumenzyme im Einzelnen 35

3.2.1.3 Geschlechts- und Altersverteilung 37

3.2.2 Leukopoese 39

3.2.3 Kreislauf 39

3.2.4 Temperaturregulation 43

3.2.4.1 Häufigkeit der Temperaturerhöhungen und Zeit bis zu deren Auftreten 44

3.2.4.2 Geschlechts- und Altersverteilung 46

3.2.4.3 Leukocytose 48

4 Diskussion 49

5 Zusammenfassung 53

Literaturverzeichnis 56

1 EINLEITUNG

Die Nebenwirkungen der Neuroleptika, im besonderen die schädlichen Wirkungen auf die Leukopoese, die eine akute Gefährdung der Patienten darstellen, sind seit jeher Gegenstand von Untersuchungen und Diskussionen.

Wegen der epidemieartigen Agranulocytoseereignisse in Finnland 1975 hat sich in jüngerer Zeit das Interesse besonders auf die Toxizität und Verträglichkeit von Clozapin gerichtet, das seit dem 1.1.79 nur noch in speziellen Fällen vom Hersteller beziehbar ist und unter bestimmten Kautelen verwendet werden darf.

Es scheint also offensichtlich ein erhöhtes Risiko bei der Verordnung von Clozapin zu geben. Die jahrelange Verordnung dieses Präparates ohne schwerwiegende Zwischenfälle in der Nervenklinik Tübingen indes waren Anlaß, die Nebenwirkungshäufigkeit von Clozapin in einem größeren Kollektiv in Tübingen zu untersuchen.

Die Krankengeschichten von Okt.74, dem Zeitpunkt der Einführung von Clozapin in der Tübinger Nervenklinik, bis Juni 78, dem Zeitpunkt der Studie, wurden nach den Nebenwirkungen auf Leber, Leukopoese, Kreislauf und Temperaturregulation ausgewertet.

Um nicht bei einer rein beschreibenden Darstellung der Prozentsätze der Nebenwirkungen von Clozapin zu verweilen, wurde der Vergleich mit zwei anderen oft verordneten Neuroleptika, Perazin und Haloperidol, gewählt.

Im folgenden werden im 1.Teil die einzelnen Theorien der möglichen Nebenwirkungen der Neuroleptika ausführlich dargestellt, danach im 2.Teil der Vergleich von Clozapin (Leponex^{R}), Perazin (Taxilan^{R}) und Haloperidol (Haldol^{R}) angeschlossen.

2 THEORIEN DER NEUROLEPTIKA - NEBENWIRKUNGEN:

2.1 Leberschädigung:

Eine Vielzahl von Medikamenten, darunter auch die meisten Neuroleptika, verursachen als unerwünschte Nebenwirkungen mehr oder minder schwere Leberschäden, die nach zwei Gesichtspunkten klassifiziert werden können. Einerseits kann man eine Enteilung nach den unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen vornehmen, andererseits nach den Mechanismen der Medikamentenwirkung.

So unterscheidet man einen direkten und einen indirekten hepatotoxischen Mechanismus (AFFOLTER, 1965; DÖLLE, 1978,S.15.267; DÖLLE u.MARTINI, 1978,S.316-18).

2.1.1 Mechanismen:

2.1.1.1 direkt hepatotoxischer Mechanismus:

Obwohl der leberschädigende Mechanismus der Neuroleptika nicht auf dieser direkten Hepatotoxizität beruht, soll diese trotzdem der Vollständigkeit halber und zum besseren Verständnis in groben Zügen dargestellt werden.

Vor allem Giftstoffe wie z.B. Arsen wirken nach dem direkt toxischen Mechanismus. Die Leberschädigung erscheint als mehr oder weniger ausgeprägte zentrolobuläre Nekrose der Leberzellen. Sie ist nach einer bestimmten Dosis bei jedem Individuum auslösbar und jederzeit mit einer entsprechenden Menge des Stoffes tierexperimentell reproduzierbar.

2.1.1.2 indirekt hepatotoxischer Mechanismus

Die Leberschädigung durch Neuroleptika beruht ausschließlich auf dem indirekt hepatotoxischen Mechanismus. Bei dieser sog. "metabolischen Idiosynkrasie" (KNOBLAUCH, 1978,S.544), einer angeborenen

Überempfindlichkeit gegen bestimmte Substanzen, ist der Leberschaden nicht vorhersehbar, nur bei einem kleinen Teil der Patienten auslösbar und nicht regelmäßig reproduzierbar. Er ist individuell verschieden schwer und weder von der Dosis noch von der Dauer der Medikation abhängig. Es besteht zwar eine gewisse Latenzzeit (WAITZKIN,1960) bis zum Auftreten der Leberreaktion, die nach DEGKWITZ (1967,S.142) und KÄHLER (1967,S.125) zwei bis vier Wochen beträgt. Dieses Phänomen wird jedoch auf eine allergische Genese des auslösenden Mechanismus zurückgeführt.

Die sehr geringe relative Häufigkeit, das Auftreten gekreuzter Sensibilitäten wie z.B. zwischen Chlorpromazin und Promazin und die Beobachtungen, daß die Leberstörung oft von anderen allergischen Symptomen wie Exanthem, Urticaria, Arthralgien, Asthma, Fieber oder Eosinophilie begleitet ist (s.S. 5), legen gleichfalls den Verdacht nahe, daß es sich um ein allergisches Geschehen handelt. WERTHER u. KOBELITZ (1957) beobachteten z.B. in einer Studie von 22 Patienten mit Chlorpromazin-Gelbsucht bei 80% eine Eosinophilie.

Frauen sollen häufiger betroffen sein als Männer, eine Häufung der Gelbsuchtfälle in bestimmten Altersgruppen liege allerdings nicht vor (CARES et al.,1957).

Bei etwa 40 % der sensibilisierten Patienten tritt auch bei erneuter Verabreichung des Medikaments eine allergische Reaktion auf (DÖLLE u.MARTINI, 1978,S.317).

Die übrigen 60 % bleiben erscheinungsfrei, was auf eine Desensibilisierung zurückgeführt wird. Aus dem gleichen Grund normalisieren sich meist die Leberwerte noch während der Therapie (SHAY u. SIPLET, 1957; WAITZKIN, 1960; DÖLLE u. MARTINI, 1978,S.318) (s.auch S. 7).

Verschiedentlich wurde die Vermutung geäußert, daß außer dem allergischen Vorgang noch weitere Faktoren als Auslöser für die Leberschädigung nach Medikamenten verantwortlich sein müßten. HIPPIUS (1960) beobachtete z.B. 5 Ikteren nach Chlorpromazin innerhalb eines halben Jahres und 8 Ikteren nach Perazin in weniger als einem halben Jahr. Diese Häufung der Ikterusfälle in kurzer Zeit sei ein Hinweis auf das Vorliegen anderer Ursachen, für die es aber bisher keine weiteren Beweise gibt.

2.1.2 klinische Bilder:

Die medikamentenbedingten Leberschäden können nach ihren verschiedenen klinischen Bildern unterschieden werden. Die möglichen Reaktionsweisen der Leber sind in Tab.1 zusammengestellt.

1) Gelbsucht
   a) hepatitisch
   b) cholostatisch
2) Funktionsstörung ohne Gelbsucht
3) morphologische Veränderungen ohne Gelbsucht
   (Verfettung, Granulombildung u.s.w.)

Tab.1: die Formen der Leberreaktion nach DÖLLE u.MARTINI (1978,S.289)

Da im Rahmen der Verordnung von Neuroleptika morphologische Veränderungen ohne Gelbsucht nicht zu erwarten sind, wird diese Form der Leberschädigung hier nicht weiter diskutiert.

2.1.2.1. Gelbsucht

Die Gelbsucht dagegen ist eine gelegentliche, bekannte Nebenwirkung bei Neuroleptika-Medikation. Es gibt zwei Ikterusformen, deren Unterschiede auf verschiedene Angriffspunkte der Schädigung zurückzuführen sind. Sie imitieren andere Krankheitsbilder, wobei sie sich besonders in ihren klinisch chemischen Parametern unterscheiden.

Die hepatitische Form der Gelbsucht ahmt nach ihrem klinischen Bild eine virale Hepatitis nach. Sie ist eine reine Schädigung der Leberzellen und wird aus diesem Grund auch teilweise als hepatocelluläre Form bezeichnet (AFFOLTER,1965). Sie zeigt morphologisch je nach Stärke der Noxe oder Sensibilität der Person von feinsten periportalen oder intralobulären Fokalnekrosen über zonenförmige bis zu massiven zentrolobulären Nekrosen, mit mehr oder weniger starker

entzündlicher Reaktion (DÖLLE u.MARTINI,1978,S.304).
Klinisch imponieren:

- starke Erhöhung der Serum-Transaminasen
- mittlere Erhöhung der alk.Serum-Phosphatase
- Hyperbilirubinämie u. Bilirubinurie
- Verminderung von Albumin und Gerinnungsfaktoren

Die cholostatische Form der Gelbsucht, die man auch hepatocanaliculäre Form der Leberschädigung nennt (AFFOLTER,1965),imitiert das Bild einer extrahepatischen Cholestase. Verschlußsyndrom und mechanischer Ikterus werden durch eine intrahepatische zentrolobuläre Gallestauung hervorgerufen. In den Gallengangskapillaren bilden sich Gallethromben. Es kommt zur Stase, die eine portale bzw.periportale Entzündungsreaktion mit Infiltration von Lymphocyten und Histiocyten, die sog. "Cholangiolitis" zur Folge hat (EBERT u.SHADER,1970,S.181; KÜHN,1971,S.120; DÖLLE u.MARTINI,1978,S.298). Es finden sich charakteristisch veränderte Leberparameter:

- starke Erhöhung der alk.Serum-Phosphatase
- mittlere Erhöhung des dir.Bilirubins im Serum
- normale oder leicht erhöhte Serum-Transaminasen

Eine Eosinophilie im peripheren Blut deutet häufig auf die allergische Komponente der cholostatischen Gelbsucht hin (KLATSKIN,1975, S.618; DÖLLE,1978,S.15.267). Oft ist sie mit anderen allergischen Erscheinungen vergesellschaftet (s.S.3).

Die isolierte theoretische Betrachtung der beiden Krankheitsbilder der cholostatischen und hepatitischen Gelbsucht entspricht jedoch nicht der klinischen Praxis. Die beiden Gelbsuchtformen kommen nur ausnahmsweise einmal isoliert vor. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle werden sowohl Zellnekrosen als auch Gallethromben gefunden. Je nach Vorherrschen der einen oder anderen morphologischen Veränderung zeigt das klinische Bild dann mehr oder weniger die oben erwähnten Symtome der Cholestase oder Hepatitis.

> "Dieses gemeinsame Vorkommen von Cholostase und Arzneimittelhepatitis ist die häufigste Form der morphologischen Reaktion der Leber auf Medikamente." (DÖLLE u.MARTINI,1978,S.298)

Eine Untersuchung von 29 schweren Lebererkrankungen mit Ikterus zeigt, daß nur 5 Fälle (= 17%) mit einer Schädigung der Leberzellen einhergingen, davon 2 nach Phenelzin, 2 nach Phenoxypropazin und 1 nach Prochlorperazin (COOK u.SHERLOCK,1965). AFFOLTER (1965) beobachtete in seinem Krankengut 11 Fälle von medikamentös bedingtem Ikterus, davon nur einen Fall von hepatocellulärer Gelbsucht, entsprechend 9,1 %. DÖLLE u.MARTINI (1966,S.257) sahen in einem Fall von 16 Arzneimittelikteren eine hepatocelluläre Gelbsucht (=6,3 %). Wie aus diesen Beispielen deutlich wird, überwiegt meistens das Bild der Cholestase, selten nur das der Leberzellschädigung (DÖLLE u. MARTINI, 1978,S.290).

Beim Vorherrschen der hepatitischen Gelbsucht ist das Krankheitsbild allerdings weitaus schwerwiegender und die Letalität wesentlich höher als beim Vorherrschen der cholostatischen Form. Ein Vergleich zwischen der Letalität der viralen Hepatitis (0,5%) mit der des hepatocellulären Ikterus (20 - 50%) verdeutlicht den schweren Verlauf dieser Leberschädigung (DÖLLE u.MARTINI 1978, S.302). Die cholostatische Gelbsucht dagegen führt nur selten zu Todesfällen. Sie heilt zumeist völlig aus. Allerdings ist auch schon der Übergang in eine primäre biliäre Zirrhose nach Chlorpromazin beschrieben worden (WERTHER u. KORELITZ,1957).

2.1.2.2 Funktionsstörung ohne Gelbsucht

Die weitaus häufigsten Leberreaktionen auf Neuroleptika sind Funktionsstörungen ohne Gelbsucht, die allerdings oft unbemerkt, weil subklinisch und unsymptomatisch verlaufen. Ein morphologisches Korrelat wurde bisher noch nicht gefunden (WALLNÖFER et al.1974,S.104). Diskrete oder stärkere Erhöhungen einzelner oder mehrerer Leberparameter ohne Hyperbilirubinämie sind die Merkmale, die häufig nur als Zufallsbefunde beobachtet wurden. Aus diesem Grund ist erst bei wenigen Neuroleptika diese Form der Nebenwirkung beobachtet worden. Man muß aber damit rechnen, daß die meisten Neuroleptika solche Funktionsstörungen verursachen können.

Die alkalische Phosphatase ist der sensibelste Anzeiger einer Cholestase und der wichtigste Indikator einer Leberallergie. Die γ-GT ist ebenfalls ein ausgesprochen empfindlicher Indikator einer Verschlußsymptomatik und normalisiert sich nach Lebererkrankungen als letztes Enzym, wichtig z.B. bei der Verlaufsbeobachtung einer Hepatitis. Die Transaminasen zeigen spezifisch eine Schädigung der Leberzellen an.

Es ist jedoch nicht möglich, bei der Funktionsstörung ohne Gelbsucht mit Hilfe der Leberwerterhöhungen differentialdiagnostisch einen cholostatischen von einem hepatitischen Mechanismus abzugrenzen, da sich die Parametererhöhungen völlig uncharakteristisch verhalten. Es können Erhöhungen der alkalischen Phosphatase, der γ-GT oder der Transaminasen sowohl isoliert als auch in jeder möglichen Kombination auftreten.

Auch mit Hilfe weiterer Untersuchungen wie Differentialblutbild, Bromthaleintest oder Leberbiopsie konnte bisher keine differentialdiagnostische Klärung erzielt werden (DÖLLE u.MARTINI,1978,S.321; EBERT u.SHADER,1970,S.177; SHAY u.SIPLET,1957).

Über eine eventuelle Dosisabhängigkeit und eine Alters- oder Geschlechtsdisposition sind keine allgemeinen Aussagen möglich. Lange Zeit wurde diese vielleicht auch allergische Form der Leberreaktion als "Transaminitis" abgetan (WALLNÖFER et al.1974,S.104), da sich die erhöhten Leberparameter meist spontan noch während der Therapie normalisieren (WAITZKIN,1960; KLATSKIN,1975,S.677)(s.S. 3) und man bis dato noch kein morphologisches Korrelat für die geringen Leberwerterhöhungen gefunden hat.

Es muß überhaupt die Frage aufgeworfen werden, ob es sich bei den diskret ins Pathologische erhöhten Parametern nicht um eine Art Anpassung der Leber handelt. Nach DÖLLE u.MARTINI (1978,S.288) kann

> "die Grenze zwischen Adaptation und Toxizität fließend sein und damit die Beurteilung einer Leberreaktion als etwas physiologisch Reaktives (Adaptation) oder etwas Krankhaftes (Toxizität) schwierig werden."

An der Grenze befinde man sich dann, wenn es zu geringfügiger und vorübergehender Abweichung der Aktivität der Serumenzyme komme.

2.1.3 Inzidenzen:

Der Anteil arzneimittelbedingter Leberschäden an der Gesamtzahl von Lebererkrankungen und die absolute Häufigkeit sind unbekannt. Die relative Häufigkeit wird auf 0 - 4% (DÖLLE u.MARTINI, 1966,S.256) bzw. 1 : 10.000 bis 1 : 50, entsprechend 0,01 - 2% (KLATZKIN,1975,S.614) geschätzt.

2.1.3.1 Häufigkeiten der Gelbsucht

In Deutschland, Österreich und der Schweiz werden in den Medizinischen Universitätskliniken pro Jahr 1-3 Arzneimittelikteren beobachtet (DÖLLE u.MARTINI,1978,S.291).

Die meisten Daten liegen von Chlorpromazin und Haloperidol vor, den weltweit meistverordneten Neuroleptika (ITIL et al.,1978). Nur für diese beiden Medikamente sind Patientenkollektive von mehreren tausend Personen erfaßt. In Tab.2 sind die wichtigsten Ergebnisse zusammengetragen. Die Häufigkeiten der meisten Studien bewegen sich in dem oben genannten Schätzbereich von 0 - 4%. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß mit steigender Anzahl die Häufigkeiten immer kleiner werden.

Für die weniger verordneten oder neueren Neuroleptika gibt es nur vereinzelte Beobachtungen von Arzneimittelikterus.

2.1.3.2 Häufigkeiten der Funktionsstörung ohne Gelbsucht

Für die asymptomatische Funktionsstörung der Leber ist die Häufigkeit höher als für den Ikterus (EBERT u.SHADER,1970,S.178). Die vielfältigen Daten sind in Tab.3 zusammengetragen.

Die große Variationsbreite der Angaben ist sicherlich auf die kleinen Kollektive untersuchter Patienten zurückzuführen. In welchem Prozentsatz auch in Kollektiven gesunder oder nicht mit Neuroleptika Behandelter einzelne Leberparameter erhöht sind, ist

nicht festzustellen. MARTINI (1977,S.582) fand zwar im eigenen nicht psychiatrischen Krankengut von 855 Patienten bei 6,3% Hyperbilirubinämien bis 5 mg %, deren Ursache nicht geklärt werden konnte. Genauere Untersuchungen sind meines Wissens jedoch bis heute nicht durchgeführt worden.

Medikament	Häufigkeit in %	Bemerkungen	Quelle
Chlor-promazin	0,2-1,2	Sammelstatistik(USA, England,Japan,Frankr.)	1
	0,2-4	n = 10.909(17 Studien 1955)	2
	0,7	n = 556	3
	1	n = 2.902(10 Studien 1965)	2
	3	n = 58	1
	4	n = 71	2
	5	n = 100	2
	12,8	n = 599	4
Haloperidol	0,05	n = ca, 12.000	5
	0,15	n = 12.600 (Welt 1964)	2
	0,2	n = 5.000 (93 Studien)	2
	2,5	n = 240	5
	3	n = 200	5

Tab.2: Häufigkeiten der Gelbsucht

1 DÖLLE u.MARTINI (1978,S.290/321)
2 EBERT u.SHADER (1970,S.178/189)
3 MINDHAM (1977,S.37)
4 DEGKWITZ (1967,S.142)
5 GERLE (1964)

Medikament	Häufigkeit in %	Bemerkungen	n	Quelle
neuroleptische Langzeitmedik. (versch.Neurol.)	18	Transaminasen ↑	60	1
	33	γ-GT↑ +GOT↑ u/odGPT↑	68	1
Chlorpromazin	20-50	unsympt.Reaktion	?	2
	80	mind. 1 Wert ↑	mehrere Tausend	3
	45	GPT↑	83	5
	40	GPT↑	50	5
	39	GPT↑	58	6
	42	AP↑ /Bili↑	50+	4
	6,7	GOT↑	15	7
Clozapin	55	GOT↑ /GPT↑	20	8
	25	AP↑	20	8
	14	AP↑	44	5
	13	γ-GT↑	47	5
	4,8	GOT↑	21	5
	4	GPT↑	47	5
	0	GOT/GPT/AP od.Bili↑	87	9
Lenperon	9,1	GOT↑	11	10
	10,5	GOT↑ /AP↑	19	7
Sulpirid	24,1	AP↑	29	11
Perphenazin	10,3	AP↑	29	11
Trifluoperazin	66,7	AP↑	24	11
Loxapin	52	AP↑	25	11

Tab.3: Häufigkeiten der Funktionsstörung ohne Ikterus

+ Auch path.Initialwerte, die sich unter der Therapie weiter erhöhten, wurden in die Untersuchung aufgenommen.

1 GONCALVES u.GRÜNEBERG (1977)
2 KLATSKIN (1975,S.675)
3 EBERT u.SHADER (1970,S.177)
4 EBERT u.SHADER (1970,S.181)
5 KIRKEGAARD u.JENSEN (1979)
6 DÖLLE u.MARTINI (1978,S.321)
7 RUDENKO u.LEPAKHIN (1979,S.49)
8 BLUM u.MAURUSCHAT (1972)
9 GROSS u.LANGNER (1970)
10 MINDHAM (1978,S.53)
11 MINDHAM (1977,S.43)

AP = alk.Phosphatase

2.2 Leukopoesestörung:

2.2.1 Definitionen:

Die Nebenwirkungen von Medikamenten auf die Blutzellbildung können unter verschiedenen Bildern auftreten. Einerseits besteht die Gefahr einer Pancytopenie, die das gesamte Knochenmark, sowohl Erythropoese, Thrombopoese als auch Leukopoese betrifft, und die zu einer Depression aller Blutzellen mit den entsprechenden Folgen wie Anämie, Blutungsneigung und Infektionsanfälligkeit führt. Andererseits können die einzelnen Zellsysteme isoliert befallen sein.

Die hier zu besprechenden Pharmaka beeinträchtigen im allgemeinen nur die weiße Reihe. Sie verursachen die isolierten Leukopenien, bzw.die gefährlichen Agranulocytosen, die in etwa 50 % der Fälle tödlich verlaufen.

Die Verminderung aller weißen Zellen im peripheren Blut wird als Leukopenie bezeichnet, während die Granulocytopenie eine reine Verminderung der Zahl der Granulocyten bedeutet, die folgerichtig zu einer Veränderung des Differentialblutbildes führt. Die beiden Begriffe hängen eng miteinander zusammen. Bei milden Formen der Leukopenie führt in der Regel die Granulocytopenie zur Erniedrigung der Gesamtzahl der weißen Blutzellen, bei ausgeprägter Leukopenie allerdings sind meist alle Zellelemente der leukocytären Reihe vermindert (HARTL, 1977,S.11.69).

Die Grenzwerte der Normalbereiche werden in der Literatur unterschiedlich definiert. So spricht FERENZI (1962) schon von Leukopenie, wenn die Zahl der weißen Zellen 4.000/mm^3 unterschreitet. Bei COLE (1976) beträgt dieser Grenzwert 3.700 Leukos/mm^3 und bei KÄHLER (1967,S.127) 3.500/mm^3 oder weniger als 30% Segmentkernige. In einer Studie über die finnische Agranulocytoseepidemie schließlich wird sogar erst ein Wert unterhalb von 3.200 Leukos/mm^3 bei höchstens 50% Granulocyten als Leukopenie bezeichnet (AMSLER et al.,1977).

Zur Ergänzung sei noch erwähnt, daß der statistische Normbereich für die 90% - Percentile zwischen 4.860 und 10.800 Leukos/mm^3 liegt (HARTL, 1977,S.11.69).

Auch für die Agranulocytose findet man unterschiedliche Definitionen. Schultz, der Erstbeschreiber der Agranulocytose, definierte diese als plötzlich einsetzende allergisch bedingte Granulocytopenie. Nekrosen der Schleimhäute als Folge des Defektes der zellulären Infektabwehr und Allgemeinsymptome treten auf. (GROSS, 1977,S.169; HARTL,1977,S.11.69). Heute wird oft allein vom Ausmaß der Leukocytensenkung ausgegangen. So bezeichnen viele die Agranulocytose als die Anwesenheit sehr weniger oder das Fehlen jeglicher Granulocyten (AMSLER, et al., 1977; PISCIOTTA,1978; TSCHAN u.NEUHAUS,1978).

Es erscheint jedoch sinnvoll, die Erstdefinition von Schultz beizubehalten, da z.T. schon bei Leukocytenzahlen wenig unterhalb von 3.000/mm^3 klinische Symptome und schwere Krankheitsverläufe auftreten können (CARFAGNO u.MAGEE,1961; COLE,1976; PISCIOTTA et al. 1958), die nicht allein mit der Leukocytenverminderung zu begründen sind, sondern auch mit einer allgemeinen Insuffizienz der zellulären Abwehr zusammenhängen.

2.2.2 Agranulocytose:

Die relative Häufigkeit der Agranulocytose auf Medikamente insgesamt wird von Hippius und Kanig, die 93 Fälle von Agranulocytose bis 1958 zusammentrugen, auf 0,07 - 0,7% geschätzt. Die Schätzung Bocks beläuft sich auf 0,3%, während Jönsson u.Ägren 0,22% Agranulocytose oder Leukopenie (=10 Fälle) unter 4.500 Patienten beobachteten (DEGKWITZ,1967,S.142).

Man kann drei verschiedene Formen der Agranulocytose unterscheiden, die von verschiedenen Medikamentengruppen induziert werden (PISCIOTTA et al.,1958; LEVENSON,1979):

1. toxischer Typ - Vertreter: Arsen
2. allergischer Typ - Vertreter: Amidopyrin
3. idiosynkratischer Typ - Vertreter: Chlorpromazin

2.2.2.1 toxischer Typ

Der toxische Typ unterliegt einem Mechanismus, der von der Gesamtdosis des verabreichten Stoffes abhängt. Er tritt bei Überdosierung auf und ist jederzeit bei allen Personen produzierbar (WINTROBE,1968,S.1218).

2.2.2.2 allergischer Typ

Der allergische Typ dagegen wird von einem Immunmechanismus verursacht. Er wird auch als anaphylaktischer Typ der Agranulocytose bezeichnet. Amidopyrin bildet mit den Leukocyten einen Komplex oder verändert diese in der Weise, daß sie als Antigene erkannt und Leukocytenagglutinine gebildet werden. Diese führen zur Lyse der Leukos und der Vorstufen der weißen Reihe (WINTROBE,1968,S.1219).

Die allergische Agranulocytose ist dosisunabhängig, bei den wenigen sensiblen Personen plötzlich einsetzend und bei wiederholter Exposition mit kleinsten Mengen reproduzierbar. Im allgemeinen wurde bis zum Verbot von Amidopyrin mit einer Häufigkeit der allergischen Agranulocytose von 0,007 - 1% gerechnet (HARTL,1977 ,S.11.69). Heute ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens äußerst gering geworden.

2.2.2.3 idiosynkratischer Typ

Dagegen hat sich die Anzahl der Agranulocytosen nach Neuroleptika vermehrt, die durch einen Mechanismus verursacht werden, der sowohl eine toxische als auch eine individuelle Komponente vereinigt. Die Depression der weißen Reihe beruht auf einer Blockierung der DNA-Synthese in den Granulocytenvorstufen. Diese ist wahrscheinlich von einer individuellen Disposition abhängig, die auf eine schon vorhandene Enzymanomalität zurückzuführen ist, weshalb verschiedentlich auch von einer metabolischen Agranulocytose gesprochen wird (AMSLER et al.,1977; DEGKWITZ,1967,S.142; HARTL,1973,S.157; JUNGI et al.,1977; KÄHLER,1967,S.126; NIEWEG,1973,S.86; PISCIOTTA,1978,S.141; PISCIOTTA et al.,1958,S.221).

Gelegentlich findet man auch die Bezeichnung "delayed-onset-Typ" (JUNGI et al.,1977), weil die Agranulocytose zwar nicht regelmäßig nach Erreichen einer gewissen Gesamtdosis auftritt, das Medikament aber in höherer Dosis über längere Zeit genommen werden muß, damit sich eine Leukocytensenkung ausbildet (HARTL,1977,S.11.73; KÄHLER,1967,S.126). Das Absinken der Leukocytenzahlen erfolgt langsam fortschreitend und kann bei genügend kurzem Abstand der Laborwertkontrollen (höchstens eine Woche) und sofortigem Absetzen des Medikaments weitgehend abgefangen werden.

Die Latenzzeit bis zum Auftreten der Agranulocytose wird von mehreren Autoren mit 5 - 11 Wochen angegeben (KÄHLER,1967,S.125; HIPPIUS,1960), andere sprechen von 3 - 5 Wochen (DEGKWITZ,1967,S.142). In einer Studie über die Agranulocytose in der Ostschweiz wurde eine Latenzzeit von 8 - 16 Wochen beobachtet (JUNGI et al.1977). Man kann auch hier wie in Bezug auf die Dosisabhängigkeit der idiosynkratischen Agranulocytose keine allgemein gültigen Aussagen machen. Besonders häufig sind Frauen im zweiten Lebensabschnitt betroffen. Es finden sich Beobachtungen über eine Häufung der Agranulocytose bei Frauen zwischen 40 und 65 Jahren (HARTL,1977,S.11.69), über 50 Jahre (PISCIOTTA,1978) bzw. über 35 Jahre (HIPPIUS,1960).

Man vermutet auch die Beteiligung weiterer Faktoren an der Entstehung der idiosynkratischen Agranulocytose, wie lokale oder virale Faktoren (AMSLER et al.1977). Beweise für diese Hypothese konnten bisher noch nicht erbracht werden. Wenn man aber an das zeitlich und örtlich massive Auftreten der Agranulocytose nach Clozapin in Finnland und der Schweiz denkt, erscheinen diese Vermutungen als höchstwahrscheinlich.

Die Häufigkeit des Auftretens einer Agranulocytose nach Phenothiazinen variiert nach einer Aufstellung von ANDERMAN u. GRIFFITH (1977), die die publizierten Daten bis 1971 zusammentrugen, von 0,0004 - 0,68%. Man geht allerdings allgemein von einer Inzidenz von 0,01 - 0,1% aus. Man muß jedenfalls damit rechnen, daß bei allen Phenothiazinen gelegentlich Agranulocytosen auftreten können (DEGKWITZ, 1976,S.145).

In Tabelle 4 sind die Häufigkeiten für Clozapin und Chlorpromazin getrennt nach verschiedenen Untersuchungen aufgeführt. Für Perazin, Haloperidol und verschiedene andere Neuroleptika sind gelegentliche seltene Einzelfallbeobachtungen gemeldet (COLE, 1976; KÄHLER,1967,S.126; MINDHAM,1978,S.51; MITCHEL et al.,1957; WINTROBE,1968,S.1217). Nach HIPPIUS (1960) sind bei der Verordnung von Haloperidol allerdings überhaupt keine Agranulocytosen zu befürchten.

Medikament	Häufigkeit in %	Bemerkungen	Quelle
Chlorpromazin	0,13-0,7	Gesamtzahl bez.auf Dez. 1963	1
Clozapin	0,05	n = 114.820 (1972-76)	2 / 3
	0,14	n = 2.900, während der klin.Prüfung	2 / 4
	0,03	Stand Okt.75 (nach Hersteller)	4
	0,05	n = 2.000 (München)	5
	0,35	n = 5.727 Behandelte (Schweiz)	2
		nach Med.absatz(Schweiz):	2
	0,09	Ges.Dosis 24,2g/Patient	
	0,13	Ges.Dosis 35,8g/Patient	
	0,57	n = 2.800 (Finnland)	6

Tab.4: Agranulocytoseinzidenz nach Chlorpromazin und Clozapin

1 HUGULEY (1964)
2 JUNGI et al.(1977)
3 ANDERMAN u.GRIFFITH (1977)
4 GRIFFITH u.SAAMELL (1975)
5 COLE (1976)
6 AMSLER et al.(1977)

2.2.3 Leukocytopenie:

Eine leichtere Form der Schädigung der weißen Reihe ist die sog. transiente oder passagere Leukocytopenie. Man muß sie als isolierte Nebenwirkung neben der Agranulocytose betrachten, die nach den Erfahrungen von HIPPIUS(1960) bisher in keinem Fall das Vorstadium einer Agranulocytose gewesen ist, und die den weitaus größten Teil der Leukopoesestörung ausmacht. Sie ist jedoch aufgrund der geschilderten Problematik auf Seite 11/12 keineswegs erschöpfend definiert.

Ein Merkmal der sog. "uncomplicated neutropenia" (WINTROBE,1968, S.1218) ist die Normalisierung der Leukocytenzahl meist noch während der Therapie, für die man nach PISCIOTTA (1978) die Herauszüchtung eines arzneimittelresistenten Zellclons verantwortlich macht. Über den Mechanismus ist bisher nichts Genaues bekannt. In den wenigen Untersuchungen, die sich bis jetzt mit der passageren Leukopenie beschäftigt haben, sind allerdings interessante Beobachtungen gemacht worden, die sich von denen bei Agranulocytose unterscheiden. So beschreibt PISCIOTTA (1978), daß alle Altersstufen und beide Geschlechter gleichermaßen von der Leukopenie betroffen sind. Weiterhin beobachtet er eine Dosisabhängigkeit, ohne jedoch eine Zahlenangabe zu machen, während HIPPIUS (1960) das Auftreten der Leukopenie in den ersten vier Wochen beobachtete.

Die relativen Häufigkeiten des Auftretens der unkomplizierten Leukopenie in den verschiedenen Untersuchungen variieren in einem großen Bereich zwischen 0,07 und 31,7 % (s.Tab.5). Diese unterschiedlichen Angaben kann man sicherlich mit der fehlenden einheitlichen Definition von Leukocytopenie und den unterschiedlichen Kriterien der verschiedenen Untersuchungen erklären.

Medikament	Häufigkeit in %	Bemerkungen	Quelle
verschiedene Neuroleptika	10	n = 6.000	1
	31,7	n = 6.300	2
Phenothiazine	0,07	n = 1.400	3
Chlorpromazin	10		1
Haloperidol	0,2	n = 1.000	4
	0,5	n = 200	4
Clozapin	13,9	n = 36	5
	0,6	angenommen	6/7
Thioridazin	7,5	n = 40	8
Pecazin	6	n = 100	9
	10,8	n = 37	9

Tab.5: Leukocytopenie-Inzidenzen für verschiedene Neuroleptika

1 PISCIOTTA (1978)
2 COLE (1976)
3 WINTROBE (1968,S.1218)
4 GERLE (1964)
5 BATTEGAY et al. (1977)
6 IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ et al.(1977)
7 MINDHAM (1978,S.54)
8 STACHER u.GROHS (1973,S.657)
9 MITCHELL (1957)

2.3 Kreislaufdepression:

2.3.1 Mechanismus:

Die vegetativen Begleiterscheinungen der Neuroleptika auf den Kreislauf betreffend wird im folgenden ausschließlich von der orthostatischen Hypotonie die Rede sein. Fälle von Hypertonie nach Neuroleptika wurden nur ausnahmsweise beschrieben. Es fand sich nur bei RUDENKO u.LEPAKHIN (1979,S.53) die Bemerkung, daß nach Loxapin manchmal hypertensive Episoden beobachtet wurden.

Die hypotonieauslösenden Mechanismen der Neuroleptika sind im übrigen am Beispiel des Chlorpromazin recht genau untersucht worden (MÜLLER et al. 1969). Es werden ein zentraler und ein peripherer Angriff diskutiert. Zentral am Hypothalamus eingreifend wirken die Neuroleptika adrenolytisch und vagolytisch zugleich. Nur der adrenolytische Effekt wirkt sich allerdings klinisch aus, da dieser den schwächeren vagolytischen Effekt überspielt. Peripher wurde ein spasmolytischer Mechanismus festgestellt und eine verminderte Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin im Nebennierenmark.

Alle Effekte gemeinsam führen zur Regulationsschwäche des Kreislaufsystems und damit folgerichtig zur Blutdrucksenkung, was in Abb.1 in übersichtlicherer Form dargestellt ist.

2.3.2 klinisches Bild:

Hypotonien manifestieren sich zumeist schon in den ersten beiden Behandlungswochen (MÜLLER et al. 1969). Zwischen der Gesamtdosis der Medikamenteneinnahme und der Entwicklung einer Hypotonie oder der Orthostasequote besteht allerdings keinerlei Korrelation. MÜLLER et al. (1969) heben hervor, daß vielmehr eine individuelle Disposition eine Rolle spiele. Man nimmt an, daß bei den betroffenen Personen eine besondere Empfindlichkeit vorliegt bzw. eine Regulations-

schwäche des Kreislaufsystems bereits vorhanden ist (HADASS et al.,1974). So sind z.B. Frauen häufiger betroffen als Männer, Kreislaufgeschädigte häufiger als Gesunde und vegetativ Labile mehr als vegetativ Stabile (MÜLLER et al.,1969). Ein bestimmtes Alter ist jedoch nicht benachteiligt.

Eine besondere Disposition liegt auch dann vor, wenn es im Laufe einer hypotensiven Krise zum orthostatischen Kollaps kommt. Trotz vorbeugender Gabe von Kreislaufmitteln werden in 2,1 % (HADASS et al.,1974), 3,3 % bzw. 20-40 % der Fälle (MÜLLER et al.,1969) solche Kollapszustände beobachtet. Bei langfristiger Therapie kommt es jedoch stets zu einer individuell unterschiedlichen Anpassung der Kreislaufregulation (HIPPIUS,1960).

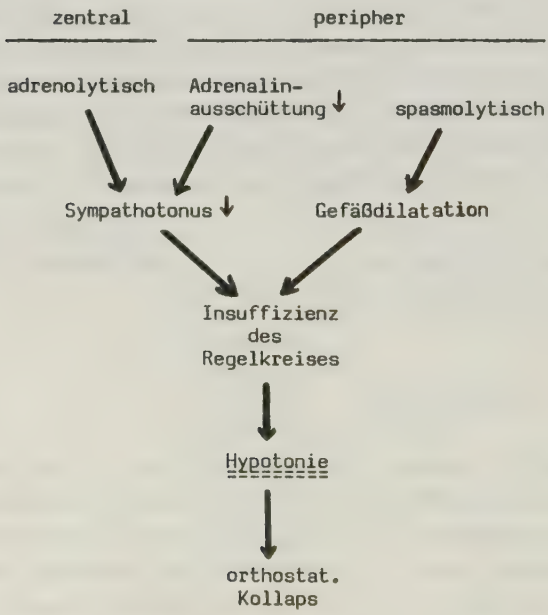


Abb.1: hypotonieauslösender Mechanismus

2.3.3 Inzidenzen

Die Häufigkeiten von hypotonen Krisen als Nebenwirkungen sind in Tab.6 zusammengestellt. Hervorzuheben sind die großen Schwankungen der Prozentsätze für dasselbe Medikament bei verschiedenen Autoren. Dies ist zum großen Teil auf die kleinen beobachteten Kollektive zurückzuführen (s.bei Clozapin - n = 9). Andererseits wird die Hypotonie unterschiedlich definiert. SWETT et al. (1977) bezeichnen in einer Studie einen Blutdruckabfall von mindestens 15 mm Hg syst. als Hypotonie. Die Definition nach der Konvention der "American Heart Association" und der "British Cardiac Society" lautet: Abfall des Blutdrucks unter 100 mm Hg, wenn er vor der Behandlung über diesem Wert gelegen hat (MÜLLER et al.,1969).

Weiterhin ist zu bemerken, daß die Prozentsätze von Hypotonien nach Butyrophenonen bei allen Autoren unter 10 % liegen. Sehr interessant ist die Beobachtung von SWETT et al. (1977), daß die Hypotonierate bei starken Rauchern in ihrer Untersuchung erheblich geringer war als diejenige von Nichtrauchern (s.Tab.6). Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist eine Enzyminduktion durch das Rauchen.

Medikament	Häufigkeit in %	Bemerkungen	Quelle
verschiedene Neuroleptika	> 20	n = 2.000	1
Chlorpromazin	10	187 Nichtraucher	2
	8	223 leichte Raucher	2
	5	87 mittelstarke R.	2
	0	18 starke Raucher	2
	30	n=21, Langzeitmedik.	3
	61	n=74, + Chlorprotixen	3
Clozapin	11,8	n=93	4
	26,1	n=222	5
	55,6	n=9	6
Perazin	56,3	n=48	1
Pecazin	27	n=37	7
Haloperidol	4	n=100	8
	5	n=20	9
Bromperidol	3,3	n=30	2
Lenperon	2	n=50	2
	5,3	n=19	2
	9,1	n=11	6

Tab.6: Inzidenzen der Hypotonien

1 HADASS et al.(1974)
2 RUDENKO u.LEPAKHIN (1979,S.44-49)
3 MÜLLER et al.(1969)
4 BATTEGAY et al.(1977)
5 GROSS u.LANGNER (1970)
6 MINDHAM (1978,S.53-55)
7 MITCHELL et al.(1957)
8 OLDHAM u.BOTT (1971)
9 DIMASCIO u.SHADER (1972,S.107)

2.4 Temperaturregulationsstörung:

2.4.1 Mechanismus der Temperaturerhöhung:

Die Temperaturerhöhungen nach Chlorpromazin und anderen Neuroleptika sind als "drug fever" bekannt geworden. Als deren Ursache wird wieder ein allergischer Mechanismus diskutiert, weil neben den Temperaturerhöhungen meist auch andere Symptome von Hypersensitivität auftreten, wie vaskuläre, hämatologische, dermatologische oder andere Reaktionen (CLUFF u.JOHNSON,1964).

Allein die Temperaturerhöhungen nach Clozapin folgen einem anderen Mechanismus. Für sie wird ein Effekt auf die zentrale Temperaturregulation verantwortlich gemacht. Diskutiert wird die Wirkung biogener Amine auf den Hypothalamus (BLUM u.MAURUSCHAT, 1972), wobei allergische Erscheinungen nicht assoziiert sind.

Der Temperaturerhöhung nach Clozapin wird außerdem die gleiche Bedeutung beigemessen wie den extra-pyramidalmotorischen Nebenwirkungen der anderen Neuroleptika. Sie wird als Ausdruck der antipsychotischen Potenz des Medikaments gewertet (ANGST et al., 1971). Damit scheint nach BLUM u.MAURUSCHAT (1972) Chlorpromazin als einzige neuroleptische "Modellsubstanz" obsolet.

2.4.2 klinisches Bild:

Über die Latenzzeit, die Dosisabhängigkeit und die Alters- oder Geschlechtsdisposition der Temperaturerhöhungen nach Chlorpromazin lassen sich keine allgemein gültigen Aussagen machen. Wie bei allen anderen allergischen Mechanismen ist das Auftreten von Nebenwirkungen nur von der Sensibilisierung der Person abhängig, die sich bei jedem Individuum unterschiedlich schnell ent-

wickelt und die keine Alters- oder Geschlechtsdisposition erkennen läßt.

Für die Temperaturerhöhungen bei Clozapintherapie aber lassen sich betreffs der obengenannten Kriterien einige wenige Mitteilungen in der Literatur finden. Die Temperaturerhöhungen treten nach den meisten Beobachtungen innerhalb der ersten beiden Wochen der Behandlung auf (BLUM u.MAURUSCHAT,1972 ; BLUM et al.,1972; KÜFFERLE,1976; KIRKEGAARD u.JENSEN,1979). Nach einer Mitteilung von GUIRGUIS et al.(1977) liegt die kritische Zeit zwischen dem 9. und 26. Tag. Weder Alters- noch Geschlechtsdifferenzen wurden nach BLUM u.MAURUSCHAT (1972) festgestellt.

Unterschiedlich häufig fanden sich begleitende Leukocytosen, die nicht auf eine infektiöse Genese zurückzuführen waren. Leider sind auch dafür die Angaben sehr spärlich und bewegen sich deshalb in einem großen Prozentbereich von 33 - 84 % (BLUM u. MAURUSCHAT,1972) (s.auch Tab.7).

2.4.3 Inzidenzen:

Die wenigen in Tab.7 zusammengetragenen Daten machen trotz ihrer geringen Aussagekraft im Hinblick auf ihre Allgemeingültigkeit dennoch deutlich, daß die Prozentzahlen für Temperaturerhöhungen bei Clozapinbehandlung wesentlich höher liegen als diejenigen für andere Neuroleptika.

Medikament	Temp.-erhöhung in %	n	Leuko-cytose in %	n	Quelle
mittelstarke Neuroleptika	5,5	mehrere tausend			1
Clozapin	33	33			2
	23,7	211	84	50	1
	55	20	55	11	1
Clotiapin	7,7	52	75	4	1
Perazin	5,5	55	33	3	1

Tab.7: Häufigkeiten von Temperaturerhöhungen und begleitender Leukocytose

1 BLUM u.MAURUSCHAT (1972)

2 KÜFFERLE (1976)

3 TÜBINGER STUDIE

Ein Vergleich zwischen Clozapin, Perazin und Haloperidol.

3.1 Methode

3.1.1 Datengewinnung

Mit dem Ziel, die Nebenwirkungshäufigkeit von Clozapin im Vergleich mit der von Perazin und Haloperidol im Krankengut der Tübinger Nervenklinik zu untersuchen, wurden alle Krankengeschichten der Aufnahmen zwischen Oktober 1974 und Juni 1978 ausgewertet. Die Daten entsprechen einerseits der Einführung von Clozapin in der Nervenklinik, andererseits dem Zeitpunkt der Studie.

Zur Auswertung ausgewählt wurden die Krankengeschichten mit den Diagnosen (nach ICD-Schlüssel)

290 Demenzen bei präsenilen u. senilen Hirnkrankheiten
291 Alkoholpsychosen
292 Psychosen bei intrakraniellen Infektionen
293 Psychosen bei anderen organischen Hirnstörungen
294 Psychosen bei anderen körperlichen Krankheiten
295 Schizophrenie
296 Affektive Psychosen
297 Paranoide Syndrome
298 Andere Psychosen
299 Nicht näher bezeichnete Psychosen
300 Neurosen
301 Persönlichkeitsstörungen
309 Psychische Störungen, die nicht als Psychosen bezeichnet werden können, jedoch mit körperlichen Krankheiten im Zusammenhang stehen, die auf das Gehirn einwirken.

Berücksichtigt wurden schließlich alle Behandlungen mit Clozapin, Perazin und Haloperidol, die länger als eine Woche dauerten, ausgenommen diejenigen, bei denen weder Fieber und Blutdruck gemessen noch Laborwertkontrollen durchgeführt worden waren. Von ursprünglich 800 Krankengeschichten konnten somit 154 in der Auswertung nicht berücksichtigt werden. Zur Auswertung kamen GOT, GPT, γ -GT, alk. Phosphatase, Leukocytenzahl, Blutdruck und Temperatur, da nur diese Parameter routinemäßig erhoben worden waren.

Bei einigen Behandlungen, bei denen zwei oder mehrere Neuroleptika gleichzeitig verabreicht wurden, stellte sich die Frage der Zuordnung zu einer Medikamentengruppe. Von wenigen Ausnahmen abgesehen wurde jeweils nur ein Medikament kontinuierlich und in höherer Dosierung verabreicht, während die begleitend gegebenen Medikamente meist nur in wesentlich geringerer Dosierung (z.B. abends) oder mit Unterbrechungen als Zusatzmedikation verabreicht wurden. Im allgemeinen wurde die Behandlung dem Medikament zugeordnet, das in höherer Dosierung gegeben worden war.

Die Untersuchung umfaßt die Auswertung von 646 Behandlungen, davon 165 mit Clozapin, 164 mit Perazin und 317 mit Haloperidol.

Die Zahl der Patienten ist nicht gleich der Zahl der Behandlungen, da ein Teil der Patienten mit gleichen oder verschiedenen Medikamenten zu verschiedenen Zeiten behandelt wurden. Die genannte Anzahl von Behandlungen bezieht sich auf insgesamt 478 Patienten, von denen 110 zweimal, 16 dreimal, 7 viermal und einer sechsmal behandelt wurden. Von der Gesamtzahl der Patienten wurden

145 mit Clozapin,
156 mit Perazin und
281 mit Haloperidol behandelt.

3.1.2 Aussagekraft der retrospektiven Studie

Wie alle retrospektiven Studien ist auch die vorliegende mit einigen Unzulänglichkeiten belastet. Da die ausgewerteten Daten ursprünglich nicht für eine sorgfältige Analyse vorgesehen waren, erfolgten die Laborwertkontrollen nicht in regelmäßigen Abständen. Es bleibt weiterhin unklar, ob immer die gleichen Untersuchungsbedingungen eingehalten wurden, sei es liegende oder sitzende Blutdruckmessung, rektale oder axilläre Temperaturmessung u.s.w.. Die individuellen Basiswerte bei der Aufnahme sind zum Teil nur unvollständig oder gar nicht vorhanden. Durch die gleichzeitige Verordnung verschiedener Neuroleptika ergaben sich manchmal Schwierigkeiten bei der Zuordnung der Behandlung zu einem Medikament (s.oben).

Weiterhin kann die Strukturgleichheit der untersuchten Kollektive nicht sichergestellt werden: Es existieren größere Unterschiede in der Geschlechterverteilung. Die Gruppen sind nicht unabhängig, weil einige Patienten in zwei oder allen drei Medikamentengruppen erscheinen (89 Patienten in zwei und 7 Patienten in drei Gruppen). In den verschiedenen Gruppen sind außerdem die Patienten verschieden häufig mit anderen Psychopharmaka behandelt worden. So wurden in der Clozapingruppe bei 27,9 % der Behandlungen zusätzlich andere Psychopharmaka verabreicht, in der Perazingruppe bei 25,6 % und in der Haloperidolgruppe bei 38,2 %. Die zusätzlich gegebenen Medikamente waren zu

92,1 % Psycholeptika, bzw. - Tranquillantien
- Neuroleptika
- Hypnotika

7,9 % Psychoanaleptika, bzw. - Psychotonika
- Antidepressiva.

Clozapin wurde weniger häufig mit Tranquillantien kombiniert, dafür häufiger mit anderer Neuroleptika und Antidepressiva als Perazin und Haloperidol.

Eine statistische Auswertung wurde aus den aufgeführten Gründen nicht durchgeführt. Wenn dennoch ein Vergleich der Gruppen angestrebt wird, so geschieht dies im Bewußtsein der dargestellten Problematik.

3.1.3 Struktur der Gruppen

Wie aus Abb.2 zu ersehen ist, entsprechen die Altersverteilungen der Perazin- und Haloperidolgruppe in etwa der Gesamtaltersverteilung, während in der Clozapingruppe die jüngeren Altersstufen bis 40 Jahre mit 76,5 % gegenüber 66,5 %, 61 % bzw. 66 % in den anderen Gruppen überrepräsentiert sind.

Ähnlich verhalten sich die Gruppen hinsichtlich der Geschlechtsverteilung. Aus Abb.3 wird ersichtlich, daß die Verteilung der Geschlechter in der Haloperidolgruppe mit 42 % Männern der Gesamtverteilung (42,1 % Männer) entspricht, während in der Perazingruppe die Frauen mit 2/3 die Männer überwiegen. Die Clozapingruppe ist dagegen mit 48,3 % Frauen und 51,7 % Männern ausgeglichen. Vergleicht man die drei Patientenkollektive im Hinblick auf die Verteilung der Diagnosen, so stellt man fest, daß sowohl in allen drei Medikamentengruppen als auch im Gesamtkollektiv bei etwa 3/4 aller Patienten (total-73,5%, Clozapin-75,2%; Perazin-72,4%; Haloperidol-77,2%) die Diagnose Schizophrenie gestellt wurde. Die weitere Aufteilung wird aus Tab.8 ersichtlich.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer ist in den drei Gruppen vergleichbar:

	Mittel in Tagen	Bereich	Standardabweichung
Clozapin	48	8-406	45
Perazin	43	9-166	29
Haloperidol	41	7-237	30

Abb.2: Altersverteilungen

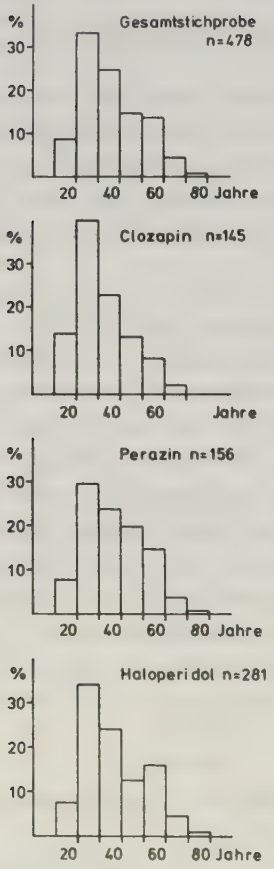
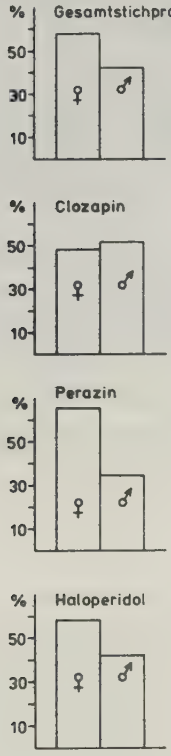


Abb.3 : Geschlechtsverteilungen



Diagnosen	ICD-Nr.	total	Clo	Per	Hal
Psychosen bei org.Hirnschäden	290-294	17	8	1	10
Schizophrenie	295	353	109	113	217
affektive Psychosen	296	16	6	5	9
paranoide Syndrome	297	54	7	22	32
andere Psychosen	298	22	5	10	9
Neurosen u.Andere	299-301 u. 309	18	10	5	4
		480+	145	156	281

Tab.8: Diagnosenverteilung

+Die Gesamtzahl der gestellten Diagnosen ist größer als die Gesamtpatientenzahl (s.S.28), weil zwei Patienten bei zwei verschiedenen Behandlungen unterschiedliche Diagnoseziffern führten.

Obwohl bis heute keine wissenschaftlich fundierten quantitativen Erkenntnisse über die Dosis-Wirkungs-Relation, d.h. die absolute neuroleptische Potenz, der einzelnen Neuroleptika gibt, existieren aufgrund der weltweiten klinischen Erfahrungen mit diesen Medikamenten Aussagen über die üblichen klinischen Dosierungen der einzelnen Präparate (BALDESSARINI 1977, S.20; SEEMAN u. LEE 1975).

Die durchschnittlichen Tagesdosierungen von Clozapin, Perazin und Haloperidol in der Tübinger Nervenklinik (s.Tab.9) liegen im Bereich der allgemein verabreichten und wirksamen Dosierungen.

Tagesdosis

	Mittelwert	Bereich	Standard-abweichung
Clozapin	200,5 mg	25-598 mg	112,3 mg
Perazin	289 mg	56-565 mg	105,3 mg
Haloperidol	18,4 mg	2-50 mg	9,3 mg

kumulative Dosis

	Mittelwert	Bereich	Standard-abweichung
Clozapin	9,8 g	0,23 g-103 g	11 g
Perazin	13 g	1 g - 71 g	11 g
Haloperidol	0,8 g	0,05 g - 7 g	0,8 g

Tab.9: Dosierungen

Wie gezeigt werden konnte, ist die Struktur der drei Gruppen sehr ähnlich. Obwohl aus obengenannten Gründen zwar keine ausführliche statistische Untersuchung versucht wird, ist jedoch ein vorsichtiger Vergleich der Nebenwirkungen der drei Präparate durchaus angebracht.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Leber:

In den behandelten Kollektiven ist es innerhalb des Untersuchungszeitraums zu keinem auf Medikamente zurückzuführenden Ikterusfall gekommen. Es wurden jedoch unterschiedlich ausgeprägte einzelne oder kombinierte Leberwerterhöhungen gefunden, gleichbedeutend einer unsymptomatischen Funktionsstörung der Leber. Ausgeschlossen wurden diejenigen Erhöhungen, die offensichtlich auf andere Krankheiten zurückgeführt werden konnten, wie die pathologischen alk.Phosphatase-, γ-GT- und Transaminasenwerte zweier Patienten, die durch eine jahrelange antiepileptische Therapie und eine chronische Hepatitis bedingt waren. Außerdem wurden nur diejenigen Leberwerte als pathologisch bewertet, die sich während der Therapie in den pathologischen Bereich erhöhten. Schon anfangs pathologische Werte, auch wenn sie sich unter der Behandlung weiter erhöhten, wurden nicht berücksichtigt.

3.2.1.1 Erhöhung von mindestens einem Leberwert

Wie im Kapitel 2.1.2.2 dargestellt verhalten sich die Erhöhungen der Leberparameter bei der vorliegenden Funktionsstörung uncharakteristisch und uneinheitlich. Deshalb wurden wie in einigen in Tab.3 aufgeführten Untersuchungen in einem ersten Schritt die Häufigkeit der Erhöhung von mindestens einem Leberparameter (GOT,GPT,γ-GT,AP u./od.Bilirubin) ermittelt und auf die Gesamtzahl der Behandlungen bezogen, bei denen Laborwertkontrollen durchgeführt worden waren (Clozapin: 96; Perazin: 71; Haloperidol: 123). Es fanden sich unter Clozapintherapie Leberwerterhöhungen bei 50 Behandlungen (= 52,1 %),

unter Perazintherapie bei 31 Behandlungen (= 43,7 %) und unter Haloperidoltherapie bei 67 Behandlungen (= 54,5 %).

Die Ergebnisse sind in Tab.10 zusammengestellt. Je zwei Erhöhungen in der Clozapin- und Haloperidolgruppe konnten allerdings nicht eindeutig und zweifelsfrei auf die Medikamente zurückgeführt werden, denen sie zugeordnet waren. Deshalb wurden in einer zweiten Berechnung die fraglichen Erhöhungen dem anderen Medikament zugeordnet, das gleichzeitig gegeben worden war. Die Zahl in Klammern gibt den entsprechenden Prozentsatz an. Die beiden Berechnungen unterscheiden sich in ihrem Ergebnis nur unwesentlich voneinander, zeigen vielmehr vergleichbare Prozentsätze im Vergleich der Gruppen.

Auch wenn man strengere Kriterien zur Beurteilung der Daten anlegt (GOT/GPT ≥ 20 U/l und γ-GT ≥ 40 U/l), um eventuelle methodische und labortechnische Ungenauigkeiten und falsch positive Ergebnisse auszuschließen, findet man immer noch eine Vergleichbarkeit der Prozentsätze in den drei Gruppen (s.Tab.10).

	GOT/GPT > 12 U/l γ-GT: ♂ > 28 U/l ♀ > 18 U/l	GOT/GPT ≥ 20 U/l γ-GT ≥ 40 U/l
Clozapin (n=96)	52,1 % (50%)	29,2 % (27,1%)
Perazin (n=71)	43,7 % (47,9%)	25,4 % (26,8%)
Haloperidol (n=123)	54,5 % (53,7%)	28,5 % (29,3%)

Tab.10: Häufigkeiten der Erhöhungen von mind. einem Leberwert
(alk.Phosphatase > 48 U/l;
Bilirubin > 1,0 mg/100 ml)

Aus den dargestellten Daten läßt sich kein Hinweis darauf ableiten, daß die Leberfunktionsstörung nach einem der Medikamente etwa schwerer wäre als in den beiden anderen Gruppen.

3.2.1.2 Erhöhungen der Serumenzyme im Einzelnen

Die Häufigkeiten der pathologischen Leberwerte getrennt nach den einzelnen Serumenzymen sind aus Tab.11 zu entnehmen. Wie oben wurde die Anzahl der Behandlungen mit Enzymerhöhungen auf die Behandlungen, bei denen Kontrollen der entsprechenden Enzyme durchgeführt worden waren, bezogen. Es wurden auch hier die nicht eindeutig einem Medikament zuzuordnenden pathologischen Werte (Haloperidol: einer für GOT und zwei für GPT; Clozapin: einer für alk.Phosphatase und zwei für γ-GT) in einem zweiten Schritt auf das parallel verordnete Medikament bezogen (Prozente in Klammern).

Die nach strengeren Kriterien ausgewerteten Zahlen und die Prozentsätze der AP-Erhöhung stehen ohne Ausnahme im unteren Bereich der in der Literatur zu findenden Angaben (s.Tab.3). Die membranständige γ-GT, die sich als der sensibelste Indikator einer Leberreaktion erwiesen hat und die sich nach Lebererkrankungen als letztes Enzym normalisiert, ist in allen drei Gruppen für beide Auswertungsbereiche am häufigsten erhöht.

Der Vergleich der Präparate bezüglich aller Einzeldaten zeigt letztlich keine unterschiedlich starke Leberschädigung in den drei Gruppen. Leberfunktionsstörungen ohne Gelbsucht mit Erhöhungen der Leberenzyme zeigen sich bei allen drei Medikamenten gleichermaßen häufig, wobei die pathologische Reaktion relativ schwach bleibt, was sich an den größtenteils geringen Erhöhungen, besonders bei GOT und GPT, erkennen laßt (s.Tab.12). Die schon auf Seite 7 aufgeworfene Frage, ob es sich hierbei schon um die Auswirkung einer Schädigung oder noch um eine physiologische Adaptation der Leber handelt, muß offen bleiben.

	Clozapin	Perazin	Haloperidol
	n=89	n=69	n=120
GOT: > 12 U/l	23,6	21,7 (23,2)	27,5 (26,7)
≥ 20 U/l	11,2	7,2	8,3
GPT: > 12 U/l	25,8	18,8 (21,7)	18,3 (16,7)
≥ 20 U/l	9,0	7,2	5,0
	n=77	n=55	n=101
γ-GT: ♂ > 28 U/l ♀ > 18 U/l	37,7 (35,1)	36,4 (38,2)	36,6 (37,6)
≥ 40 U/l	16,9 (14,3)	16,4 (18,2)	15,8 (16,8)
	n=87	n=61	n=99
alk.Ph. > 48 U/l	19,5 (18,4)	11,5	15,2 (16,2)

Tab.11: Häufigkeiten der pathologischen Serumenzymwerte aufgeschlüsselt nach Enzymen (in %)

	Bereich	Mittelwert	Standard-abweichung
GOT	13-35	18,3	5,3
GPT	13-75	20,1	10,2
γ-GT	19-135	41,9	24,2
alk.Phosph.	50-101	62,9	12,5

Tab.12: absolute Erhöhungen der Leberwerte für alle Patienten mit Leberfunktionsstörung in U/l.

3.2.1.3 Geschlechts- und Altersverteilung

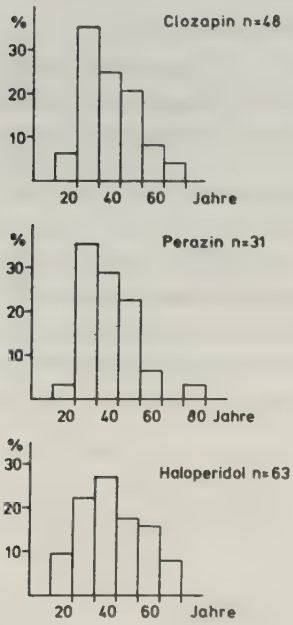
Was die Erhöhung von einem oder mehreren Leberwerten betrifft, so ließ sich auch in der vorliegenden Untersuchung feststellen, daß weder ein Geschlecht noch eine bestimmte Altersgruppe von der unsymptomatischen Funktionsstörung der Leber besonders stark betroffen wären.

Tab.13 zeigt, daß ungefähr ebenso viele Frauen wie Männer mit einer Leberwerterhöhung auf das Medikament reagieren. In Abb.4 sind die Prozentsätze der Leberwerterhöhungen von mindestens einem Leberwert auf die verschiedenen Altersgruppen bezogen. Die Altersverteilungen bei Clozapin und Perazin sind praktisch identisch. In der Haloperidolgruppe sind die jungen Jahrgänge bis 40 Jahre 8 % bzw. 9 % weniger häufig von Leberreaktionen betroffen. Diese geringen Unterschiede lassen jedoch keine grundsätzlichen Schlüsse zu.

	total n=136	Clozapin n=48	Perazin n=31	Haloperidol n=63
♂	45,6 %	52,1 %	45,2 %	39,7 %
♀	54,4 %	47,9 %	54,8 %	60,3 %

Tab.13: Geschlechterverteilung der Patienten mit mind. 1 Leberwerterhöhung (für GOT/GPT>12 U/l u. γ-GT♂> 28 U/l ♀> 18 U/l)

Abb.4: Altersverteilungen der Patienten mit Erhöhung von mind. 1 Leberwert (für GOT/GPT > 12 U/l und γ-GT: ♂ > 28 U/l, ♀ > 18 U/l) im Vergleich der drei Gruppen



3.2.2 Leukopoese:

Zu einer Agranulocytose ist es in dem untersuchten Kollektiv und während des Zeitraums der Studie nicht gekommen. Es fanden sich dagegen acht Leukocytopenien, definiert als Leukocytenzahlen unter 3.500 /mm^3. Dieser Grenzbereich erschien uns sinnvoll, um die Ungenauigkeiten der Leukocytenzählung im Grenzbereich zu umgehen und nur echte Leukopenien zu erfassen.

Beobachtet wurden bei

Clozapin 1 Leukopenie (3.100 /mm^3) (145 Patienten),
Perazin 1 Leukopenie (2.200 /mm^3) (156 Patienten),
Haloperidol 6 Leukopenien (3.200-3.400 /mm^3)(281 Patienten),

entsprechend 0,7 %, 0,6 % und 2,1 %.

Diese Prozentsätze sind allerdings auf Grund der geringen Anzahl wenig aussagekräftig. Es läßt sich daraus kein Hinweis auf eine stärkere toxische Wirkung eines Präparats auf die Leukopoese entnehmen. Aus dem genannten Grund werden keine Aussagen über eventuelle Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit gemacht.

3.2.3 Kreislauf:

Als Kreislaufdepression wurde jede Blutdrucksenkung unter 90 mm Hg syst.definiert. Hierbei weichen wir von der Definition der American Heart Society (s.S. **20**) ab, da uns diese noch zu unscharf erschien und nur ausgeprägte Blutdrucksenkungen in die Auswertung aufgenommen werden sollten.

Unter Perazintherapie zeigten sich am häufigsten Hypotonien. Bezogen auf die Gesamtpatientenzahl wurden Kreislaufdepressionen bei

4,1 % der Patienten unter Clozapinbehandlung
4,3 % unter Haloperidolbehandlung und
10,3 % unter Perazinbehandlung beobachtet.

Diese Ergebnisse stehen im Einvernehmen mit den Beobachtungen der meisten Autoren in Tab.6, wenn man einmal die schlecht verwertbaren 55,6 % Hypotonien bei Clozapin(MINDHAM, 1978, S.53-55) (n=9) außer acht läßt.

Wie in den theoretischen Vorbemerkungen bereits dargestellt sind auch in der vorliegenden Untersuchung Frauen häufiger von Hypotonien betroffen als Männer. 76,5 % der Kreislaufkrisen traten bei Frauen auf.

Abb.5 macht die Verteilung der Patienten mit Kreislaufdepression auf die Altersgruppen deutlich. Sie unterscheidet sich von der Gesamtaltersverteilung nur geringfügig. Die jüngeren Jahrgänge bis 40 Jahre sind mit 73,5 % um 7 % häufiger betroffen als sie im Gesamtkollektiv vertreten sind. Bei den 60 - 80 Jährigen wurden keine Hypotonien gefunden.

Aus diesen Angaben lassen sich allerdings keine Altenspräferenzen der Kreislaufschädigung ablesen. Insofern stimmen unsere Ergebnisse mit den in der Literatur zu findenden Beobachtungen überein.

Die Ergebnisse im Hinblick auf die Zeit bis zum Auftreten der Blutdrucksenkung stellt Abb.6 dar. Für die 35 Blutdrucksenkungen (2 bei einem Patienten in verschiedenen Behandlungen) beträgt die durchschnittliche Zeit bis zum Beginn der Kreislaufkrise 22 Tage.

71 % dieser Nebenwirkungen traten während der ersten vier Wochen der Behandlung auf.

Abb.5: Altersverteilung der Patienten mit Kreislaufdepression (a) im Vergleich mit der Gesamtaltersverteilung (b)

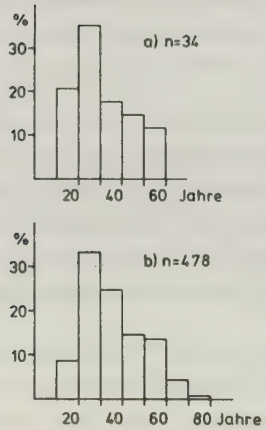
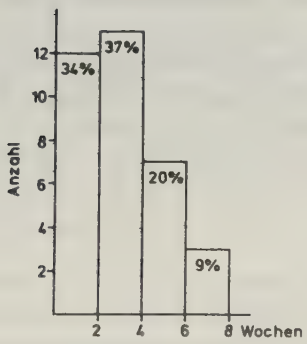


Abb.6 : Latenzzeit bis zum Auftreten der Blutdrucksenkung (in Anzahl und %, auf- bzw. abgerundet)



3.2.4 Temperaturregulation

Jede Temperaturerhöhung über 38°C, die nicht auf eine infektiöse oder andere Genese zurückzuführen war, wurde als Nebenwirkung des verabreichten Neuroleptikums bezeichnet. Natürlich können auch blande oder virusbedingte Infekte Temperaturerhöhungen verursachen. Ob und in welchem Maße solche Infekte die Auswertung beeinflussen, ist nicht bekannt. Immerhin ist anzunehmen, daß mit solchen hypothetischen Infekten die Patienten in allen drei Medikamentengruppen gleichermaßen betroffen worden wären.

Die beobachteten Fieberepisoden bei Clozapin sind außerdem nicht durch eventuelle Verabreichung zu hoher Dosen des Medikaments verursacht worden. Wie Tab.14 zeigt, lag die durchschnittliche Tagesdosis für die Patienten mit Fieber im Gegenteil mit 181 mg/d niedriger als diejenige aller mit Clozapin Behandelten (201 mg/d).

	Mittelwert	Bereich	Standard-abweichung
alle mit Clozapin Behandelten	201	25-598	112
Patienten mit Fieber	181	25-346	91

Tab.14: durchschnittliche Dosierungen von Clozapin bei allen Behandelten und Patienten mit Fieber in mg/d

3.2.4.1 Häufigkeit der Temperaturerhöhungen und Zeit bis zu deren Auftreten

Es ließen sich bei Clozapintherapie 24 Temperaturerhöhungen bei 22 Patienten feststellen, bei Perazinbehandlung 5 Erhöhungen bei 5 Patienten und bei Haloperidoltherapie 8 Erhöhungen bei 8 Patienten, was folgenden Prozentzahlen (Patienten mit Fieber bezogen auf Gesamtpatientenzahl) entspricht:

Clozapin	15,2 %
Perazin	3,2 %
Haloperidol	2,8 %

Wie sich aus den Histogrammen in Abb.7 und 8 ersehen läßt, traten 22 der 24 Temperaturerhöhungen unter Clozapintherapie (= 83,3 %) während der ersten beiden Wochen der Behandlung auf, wogegen für die Zeit bis zum Auftreten der Fieberepisoden bei Perazin- und Haloperidolbehandlung keine konkreten Aussagen möglich sind.

Die genannten Beobachtungen, sowohl der Prozentsatz der Temperaturerhöhungen als auch die Zeit bis zu ihrem Auftreten, unterstützen die Theorie des spezifischen Wirkungsmechanismus von Clozapin. Das allergisch bedingte "drug fever" von Perazin und Haloperidol, das wie alle anderen allergischen Zwischenfälle nur relativ selten auftritt, macht mit 3,2 % bei Perazin und 2,8 % bei Haloperidol nur etwa den fünften Teil der Temperaturerhöhungen bei Clozapin (15,2 %) aus. Dies entspricht der Mitteilung von ITOH et al. (1977), die bei Clozapin eine signifikant höhere Fieberrate als bei Haloperidol beobachteten.

Abb.7: Latenzzeiten bis zum Auftreten der Temperaturerhöhungen bei Clozapintherapie

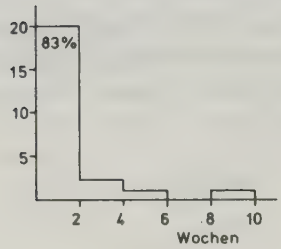
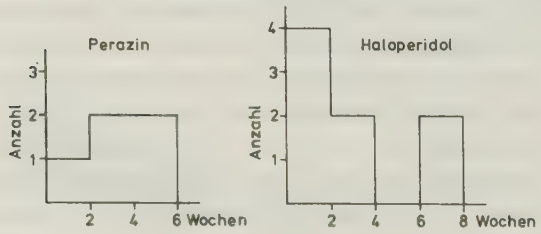


Abb.8: Latenzzeiten bis zum Auftreten der Temperaturerhöhungen bei Perazin-und Haloperidoltherapie



Weiterhin wird auch die initiale zentrale Wirkung von Clozapin, die mit den extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen der anderen Neuroleptika vergleichbar ist, aus den vorliegenden Ergebnissen deutlich.

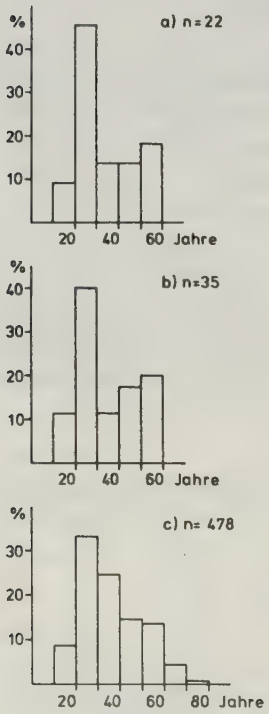
3.2.4.2 Geschlechts- und Altersverteilung

Die vorliegenden Ergebnisse verhalten sich wie die von BLUM u.MAURUSCHAT (1972) gemachten Beobachtungen (s.S. 23). Es sind weder Geschlechts- noch Altersspräferenzen der Fieberanfälle zu erkennen. Die Temperaturerhöhungen verteilen sich etwa je zur Hälfte auf Frauen und Männer, wie dies aus Tab.14 deutlich wird. Die Verteilung der Patienten mit Fieber nach ihrem Alter, die in Abb.9 sowohl für Clozapin allein als auch für die drei Medikamente gemeinsam dargestellt ist, unterscheidet sich ebenfalls kaum voneinander oder von der Altersverteilung im Gesamtkollektiv.

	total n=35	Clozapin n=22	Perazin n=5	Haloperidol n=8
♂	17	12	2	3
♀	18	10	3	5

Tab.15: Geschlechtsverteilung der Patienten mit Temperaturerhöhung

Abb.9: Altersverteilung der Patienten mit Fieber bei Clozapin (a), allen drei Präparaten (b) im Vergleich zur Gesamtaltersverteilung (c).



3.2.4.3 Leukocytose

Wie von einigen Autoren berichtet wurden auch in der vorliegenden Studie Leukocytosen gefunden, die nicht auf eine infektiöse Genese zurückzuführen waren. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit Fieberepisoden nach Clozapin (10 von 22) und bei einem Patienten von fünf nach Perazintherapie wurden solche Leukocytosen beobachtet. Bei Haloperidolbehandlung fanden sich keine Leukocytenerhöhungen parallel zur Temperaturerhöhung.

Die gefundenen Häufigkeiten entsprechen in ihrer Tendenz den von anderen Autoren festgestellten häufigen parallelen Leukocytosen nach Clozapin (55-84 %) im Vergleich zu denen nach Perazin (33 %).

4 DISKUSSION

Die Leberschädigung nach Neuroleptika folgt einem indirekt hepatotoxischen Mechanismus, einem allergischen Geschehen, das als angeborene Überempfindlichkeitsreaktion gegen bestimmte Stoffe angesehen wird.

Die Leberstörung kann sich sowohl als Ikterus als auch als unsymptomatische Erhöhung der Leberwerte ausprägen. Ein Ikterus, mit dessen Auftreten bei 0 - 4 % der Patienten, die Neuroleptika einnehmen, gerechnet werden muß, wurde in dem Tübinger Patientenkollektiv von 1974-78 nicht beobachtet.

Allerdings sind die auch in der Literatur wesentlich häufiger beschriebenen unsymptomatischen Leberwerterhöhungen des öfteren aufgetreten. Es zeigte sich, daß in allen drei Neuroleptikagruppen bei etwa der Hälfte der Patienten Erhöhungen von mindestens einem Leberwert auftragen, was den Beobachtungen anderer Autoren entspricht.

Für die Erhöhungen der verschiedenen Leberwerte im Einzelnen ergaben sich in jeder Hinsicht auch für strengere Normalwertkriterien vergleichbare Prozentsätze im Vergleich der Gruppen. Die μ-GT war mit 36 bzw. 37% in allen drei Gruppen am häufigsten und auch absolut am stärksten erhöht.
Aufgrund der Sensibilität dieses Enzyms im Hinblick auf eine Leberschädigung war dieses Ergebnis zu erwarten gewesen.

Der Vergleich mit den entsprechenden Literaturergebnissen, im besonderen mit den Prozentsätzen der einzelnen Leberwerterhöhungen, bleibt allerdings unergiebig, da keine einheitlichen Beobachtungen vorliegen. Wie ebenfalls zu erwarten war, liegen keine Geschlechts- oder Altersprăferenzen der Leberfunktionsstörung vor.

Im Ganzen betrachtet bieten sich also identische Ergebnisse für Clozapin, Perazin und Haloperidol. Der Vergleich der drei Neuroleptika gibt keine Anhaltspunkte für eine unterschiedlich starke Nebenwirkungshäufigkeit eines der Medikamente auf die Leberfunktion.

Bei praktisch allen Neuroleptika muß mehr oder weniger häufig mit Agranulocytosen gerechnet werden, idiosynkratischen Agranulocytosen, zu deren Entwicklung sowohl eine individuelle Komponente nötig ist als auch höhere Dosen des Medikaments über längere Zeit eingenommen werden müssen.

Bei den meisten Neuroleptika ist die Häufigkeit dieser Agranulocytosen sehr gering. Zum Teil sind nur Einzelfälle bekannt. Nach Clozapin aber hatte es wiederholt Berichte über Agranulocytosen gegeben, bis es 1975 in Finnland zu einem epidemieartigen Auftreten dieser Nebenwirkung kam, wobei innerhalb von sechs Monaten 16 Fälle von Agranulocytose bei der Behandlung von 2.500 bzw. 3.200 Patienten mit Clozapin gezählt wurden. Zur gleichen Zeit ereigneten sich innerhalb von 18 Monaten vier Agranulocytosefälle unter 2.900 Patienten in der Ostschweiz.

Während der vier Jahre der retrospektiven Studie in Tübingen ist unter keinem der untersuchten Medikamente eine Agranulocytose beobachtet worden.

Allerdings kam es auch hier wie in der Literatur berichtet zu transienten Leukocytopenien, einer Störung der Leukopoese, die sich meistens noch während der Therapie zurückbildet. Es wurden acht Leukocytopenien unter $3.500/mm^3$ gefunden, eine bei Clozapin, eine bei Perazin und sogar sechs bei Haloperidol. Diese Zahlen sind allerdings wegen der relativ kleinen Kollektive (145, 156 bzw. 281 Patienten) nicht repräsentativ zu werten. Es ließ sich jedenfalls keine erhöhte Toxizität auf die Leukopoese durch eines der verglichenen Präparate erkennen.

Eine vegetative Begleiterscheinung bei der Einnahme von Neuroleptika sind die Zustände orthostatischer Hypotonie, die auf eine durch die Substanzen induzierte Regulationsschwäche des Kreislaufsystems zurückzuführen sind.

Eine individuelle Disposition scheint vorliegen zu müssen. So sind Frauen häufiger betroffen als Männer, was sich auch in der vorliegenden Studie nachweisen ließ. Etwa drei Viertel der Hypotoniefälle traten bei Frauen auf. Eine bestimmte Altersgruppe von Patienten ist allerdings auch nach den vorliegenden Erkenntnissen nicht gefährdet.

Um nur echte Hypotoniezustände zu erfassen, wurden nur Blutdrucksenkungen unter 90 mm Hg gewertet. Unter Haloperidol kam es in dem untersuchten Krankengut bei 4 % der Patienten zu Hypotoniezuständen. Die in der Literatur zu findenden Beobachtungen für verschiedene Butyrophenone liegen ebenfalls alle unter 10 %. Für Perazin ist die Häufigkeit der Blutdrucksenkungen höher, wie dies auch von anderer Seite für die Phenothiazine festgestellt worden ist. Bei Clozapineinnahme fanden wir allerdings ebensowenig häufig Hypotonien wie bei Haloperidol (4%). Hier konnten die beobachteten hohen Prozentsätze anderer Autoren nicht bestätigt werden.

Etwa drei Viertel der Blutdrucksenkungen wurden in Tübingen in den ersten vier Wochen beobachtet, etwa ein Drittel in den ersten beiden Wochen.

Temperaturerhöhungen unter Neuroleptikatherapie, für die keine infektiöse oder andere Genese gefunden werden konnte, werden auf ein allergisches Geschehen zurückgeführt und sind als solches recht selten zu beobachten.

Für die Temperaturerhöhungen nach Clozapin wird dagegen ein zentraler Angriff auf den Hypothalamus verantwortlich gemacht. Obwohl die Angaben anderer Autoren hinsichtlich der Häufigkeit

sehr unterschiedlich sind, bewegen sich die Zahlen doch alle über zehn Prozent (bis 55 %), was sich auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigte. So kam es unter Clozapin bei 15 % der Patienten zu solchen Fieberzuständen, während diese unter Perazin und Haloperidol nur bei je 3 % auftraten, was die Theorie der verschiedenen Mechanismen der Temperaturerhöhungen erhärtet.

Die Beobachtungen, daß die Fieberepisoden bei Clozapin zum größten Teil in den ersten beiden Wochen der Medikamenteneinnahme auftreten, fanden ebenfalls ihre Bestätigung in Tübingen, wo dies bei 83 % der Patienten zutraf.

Ebenso wurden in der vorliegenden Studie wie in anderen Beobachtungen unter Clozapintherapie in etwa der Hälfte der Fälle parallel zu den Temperaturerhöhungen Leukocytosen gefunden, die bei den übrigen Neuroleptika wesentlich seltener auftraten.

Abschließend sei bemerkt, daß die statistischen Schwierigkeiten der vorliegenden retrospektiven Studie die Frage nach der Notwendigkeit regelmäßiger Laborkontrollen wichtiger Parameter aufwerfen. Durch die Erkenntnisse dieser Arbeit wurde in der Tübinger Nervenklinik eine großangelegte prospektive Studie über die Nebenwirkungshäufigkeit verschiedener Neuroleptika unter strengen statistischen Kautelen angeregt.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurde die Nebenwirkungshäufigkeit von Clozapin im Vergleich zu der von Perazin und Haloperidol betreffs Leberfunktion, Leukopoese, Blutdruck und Temperaturregulation anhand der Krankengeschichten der Universitätsnervenklinik Tübingen von Oktober 1974 bis Juni 1978.
Ausgewertet wurden 646 Behandlungen (165 mit Clozapin, 164 mit Perazin und 317 mit Haloperidol) bei 478 Patienten, von denen 145 mit Clozapin, 156 mit Perazin und 281 mit Haloperidol behandelt wurden.

Es ist in dem Untersuchungszeitraum zu keinem Ikterusfall gekommen. Allerdings wurden unterschiedliche unspezifische Leberwerterhöhungen beobachtet. Unter Clozapintherapie kam es bei 52,1 % der Behandlungen, bei denen Laborwertkontrollen durchgeführt worden waren, zu Erhöhungen von mindestens einem Leberwert, unter Perazintherapie bei 43,7 % und unter Haloperidoltherapie bei 54,5 %. Bei einer strengeren Beurteilung der Normalwerte (GOT/GPT ≥ 20 U/l und γ-GT ≥ 40 U/l) ergeben sich folgende Prozentsätze:
für Clozapin 29,2 %, für Perazin 25,4 % und für Haloperidol 28,5 %.

Die Ergebnisse bezüglich der Erhöhungen einzelner Leberwerte stellen sich wie folgt dar (in Klammern die Häufigkeiten bei strengerer Beurteilung der Normalwerte, s.o.): Die GOT erhöhte sich unter Clozapin in 23,6 % (11,2 %), unter Perazin in 21,7 % (7,2 %) und unter Haloperidol in 27,5 % (8,3 %) der Behandlungen. Die GPT erhöhte sich in vergleichbaren Prozentsätzen bei Clozapin in 25,8 % (9,o %), Perazin 18,8 % (7,2 %) und Haloperidol 18,3 % (5,o %) der Behandlungen. Erhöhungen der γ-GT fanden sich in 37,7 % (16,9 %) bei Clozapin, in 36,4 % (16,4 %) bei Perazin und in 36,6 % (15,8 %) bei Haloperidol. Bei der alk.Phosphatase schließlich ergaben sich 19,5 % Erhöhungen bei Clozapin, 11,5 % bei Perazin und 15,2 % bei Haloperidol.

Die durchschnittliche Erhöhung der GOT für alle Patienten mit Leberfunktionsstörung betrug 18,3 (s = 5,3) U/l, für GPT 20,1 (s = 10,2) U/l, für die γ-GT 41,9 (s = 24,2) U/l und für die alk.Phosphatase 62,9 (s = 12,5) U/l.

Etwa ebensoviele Frauen wie Männer wurden von den Leberwerterhöhungen betroffen. Die Verteilung dieser Funktionsstörung auf die Altersgruppen zeigt für alle drei Medikamente praktisch identische Bilder: Bei Clozapintherapie waren 66,7 % der betroffenen Patienten unter 40 Jahre alt, bei Perazintherapie 67,7 % und bei Haloperidoltherapie 58,7 %.

Im Untersuchungszeitraum war es zu keiner Agranulocytose gekommen. Beobachtet wurden lediglich eine Leukopenie (3.100 Leukos/mm^3) bei Clozapin, eine weitere (2.200 Leukos/mm^3) bei Perazin und sechs weitere (3.200 - 3.400 Leukos/mm^3) bei Haloperidol, entsprechend 0,7, 0,6 bzw. 2,1 %.

Bezüglich der Kreislaufschwäche bei Neuroleptikamedikation wurden bei 4,1 % der Patienten unter Clozapintherapie, 4,3 % unter Haloperidoltherapie und 10,3 % unter Perazintherapie Hypotonien beobachtet. Frauen (76,5 %) wurden häufiger betroffen als Männer (23,5 %). Eine Abhängigkeit vom Alter der Patienten ließ sich nicht erkennen.

Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten der Kreislaufkrise betrug 22 Tage. 71 % tragen in den ersten vier Wochen auf.

Unter Clozapin kam es bei 15,2 % der Patienten zu Temperaturerhöhungen, unter Perazin bei 3,2 % und unter Haloperidol bei 2,8 %. 83,3 % dieser Temperaturerhöhungen bei Clozapin ereigneten sich während der ersten beiden Behandlungswochen. Bei Perazin und Haloperidol verteilten sich die Temperaturerhöhungen regellos auf die Behandlungszeit. Weder Geschlechts- noch Altenspräferenzen der Fieberzustände ließen sich erkennen.

Bei 10 der 22 Patienten mit Fieberanstieg bei Clozapin und bei einem von fünf Patienten unter Perazintherapie wurden Leukocytenerhöhungen beobachtet. In der Gruppe der Temperaturerhöhungen nach Haloperidol konnten keine begleitenden Leukocytosen festgestellt werden.

Literaturverzeichnis:

Affolter,H. "Die medikamentöse Leberschädigung." Schweiz.Med.Wschr. 95 (1965), 706-710.

Amsler,H.A.,L.Teerenhovi,E.Barth,K.Harjula und P.Vuopio. "Agranulocytosis in patients treated with Clozapine. A study of the Finnish epidemic". Acta psychiat.scand.56 (1977), 241 - 248.

Anderman,B. und R.W.Griffith. "Clozapine-induced agranulocytosis: A situation report up to August 1976". Europ.J.clin. Pharmacol. 11 (1977), 199 - 201.

Angst,J., D.Bente, P.Berner, H.Heimann, H.Helmchen und H.Hippius. "Das klinische Wirkungsbild von Clozapin." Pharmakopsychiat.4 (1971), 201-211.

Baldessarini,R.J. Chemotherapy in Psychiatrie. Cambridge: Harvard University Press, 1977.

Battegay,R., B.Cotar, J.Fleischhauer und U.Rauchfleisch. "Results and side effects of treatment with Clozapine (Leponex R)".Comprehens.Psychiat.18 (1977), 423-428.

Blum,A. und W.Mauruschat. "Temperaturanstiege und Bluteiweißveränderungen unter der Therapie mit Neuroleptika - unter besonderer Berücksichtigung des neuartigen Dibenzodiazepin-Derivates Clozapin." Pharmakopsychiat.5 (1972), 155 - 169.

Blum,A., W.Gierke und H.Wiemann. "Impressive increase of REM sleep under treatment with a new antipsychotic drug [100-129/HF-1854 (Clozapin) Dr.A.Wander AG Bern/Suisse (8-Chlor-11 (4-methyl)- piperazino-5-dibenzo b.e. 1,4-diazepin =W.1854)] ". Electroenceph.clin.Neurophysiol. 32 (1972), 332.

Cares,R.M., E.Asrican, M.Fenichel, P.Sack und J.Severino. "Therapeutic and toxic effects of chlorpromazine among 3014 hospitalized cases." Amer.J.Psychiat. 114 (1957), 318 - 327.

Carfagno,S.C. und J.T.Magee. "Granulocytopenia due to Chlorpromazine". Amer.J.med.Sci. 241 (1961), 44 - 54.

Cluff,L.E. und J.E.Johnson III. "Drug fever." Progr.Allergy, vol.8 (1964), 149 - 194.

Cole,J.O. "Psychopharmacology Update." McLean Hosp.J. 1, Nr.1 (1976), 34 - 39.

Cook,G.C. und S.Sherlock. "Jaundice and its relation to therapeutic agents". Lancet 1 (1965), 175 - 179.

Degkwitz,R. Leitfaden der Psychopharmakologie für Klinik und Praxis. Stuttgart: Wissenschaftl.Verlagsanstalt,1967.

DiMascio,A. und R.I.Shader. Butyrophenones in Psychiatry. New York: Raven Press, Publishers, 1972.

Dölle,W. "Leberschädigung durch Arzneimittel". Innere Medizin in Praxis und Klinik, Hgg. H.Hornbostel, W.Kaufmann und W.Siegenthaler, 2.Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1978. Bd.4.

Dölle,W. und G.A.Martini. "Leber". Erkrankungen durch Arzneimittel, Hg. R.Heintz. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1966.

Dölle,W. und G.A.Martini. "Leber." Erkrankungen durch Arzneimittel, Hg. R.Heintz. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1978.

Ebert,M.H. und R.I.Shader. "Hepatic Effects". Psychotropic drug side effects, Hgg. R.I.Shader und A.DiMascia, Baltimore: Williams & Wilkins 1970.

Ferenzi,Georg.W. "The significance of neutropenia". Med.Clin.N.Amer., 46 (1962), 245 - 252.

Gerle,B. "Clinical observations of the side-effects of Haloperidol". Acta psychiat.scand., 40 (1964), 65 - 76.

Goncalves,N. und F.Grüneberg. "Laborklinische Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung des Leberstoffwechsels bei Schizophrenen unter ambulanter neuroleptischer Langzeitmedikation". Pharmakopsychiat., 10 (1977), 36 - 40.

Griffith,R.W. und K.Saameli. "Clozapine and agranulocytosis". The Lancet, Oct.4 (1975), 657.

Gross, H. und E.Langner. "Das Neuroleptikum 100 - 129/HF - 1854 (Clozapin) in der Psychiatrie". Int.Pharmakopsychiat. 4 (1970), 220 - 230.

Gross,R. "Erkrankungen der weißen Blutzellen (Leukocytopoese) und der blutbildenden Organe". Lehrbuch der Inneren Medizin, Hgg. R.Gross und P.Schölmerich, 5.Auflage. Stuttgart - New York: F.K.Schattauer Verlag, 1977.

Guirguis,E., G.Voineskos, J.Gray und E.Schlieman. "Clozapine (Leponex) vs Chlorpromazin (Largactil) in acute schizophrenia (A double-blind controlled study)". Curr.ther.Res. 21, Nr.5 (1977), 707 - 719.

Hadass,H., H.Hippius, W.Mauruschat, B.Müller-Oerlinghausen und L.Rosenberg. "Multidimensionale pharmakopsychiatrische Untersuchungen mit dem Neuroleptikum Perazin. 3.Mitteilung: Perazin - Konzentration im Blut und klinisches Wirkungsbild". Pharmakopsychiat.7 (1974), S. 1-64.

Hartl, P.W. "Drug induced agranulocytosis".Blood disorders due to drugs and other agents, Hg.R.H. Girdwood, Amsterdam: Excerpta Medica, 1973

Hartl, P.W. "Leukocytopenien und Agranulocytose". Innere Medizin in Praxis und Klinik, Hgg. H.Hornbostel, W.Kaufmann und W. Siegenthaler, 2.Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1977, Bd.3.

Hippius, H. "Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen Psychopharmaka, I.Mitteilung: Phenothiazinderivate und verwandte Verbindungen". Der Internist, 1 (1960), 453 - 460.

Huguley, Ch.M. "Drug - induced blood dyscrasis. II.Agranulocytosis". JAMA, 188 (1964), 817-818.

Idänpään - Heikkilä, J., E.Alhave, M.Olkinuora und I.P.Palva. "Agranulocytosis during treatment with Clozapine". Europ.J.clin.Pharmacol. 11 (1977), 193 - 198.

Itil, T.M., B.Reisberg und S.Simeon. "Use of Psychotropics in the World". Int.Pharmakopsychiat. 13 (1978), 39-49.

Itoh, H., S.Miura, G.Yagi, S.Sakurai und N.Ohtsuka. "Some methodological considerations for the clinical evaluation of neuroleptics - Comparative effects of Clozapine and Haloperidol on schizophrenics." Folia psychiat.neurol.jap. 31 (1) (1977), 17-24.

Jungi, W.F., J.Fischer, H.J.Senn, J.Hartlapp, W.Pöldinger, H.Kunz und P.Krupp. "Gehäufte durch Clozapin (Leponex) induzierte Agranulocytosen in der Ostschweiz ?". Schweiz.med.Wschr. 107 (1977), 1861 - 1864.

Kähler, H.J. Störwirkungen von Psychopharmaka und Analgetika. Stuttgart: Wisscenschaftl.Verlagsgesellschaft, 1967.

Kirkegaard, A. und A.Jensen. "An investigation of some side effects in 47 psychotic patients during treatment with Clozapine and discontinuing of the treatment." Arzneim.-Forschung / Drug Res. 29 (I), Nr.5 (1979), 851 - 858 .

Klatzkin, G. "Toxic and drug - induced hepatitis". Diseases of the Liver, Hg. Schiff, 4 th ed. Toronto: Lippincott Philadelphia, 1975.

Knoblauch, M. "Erkrankungen der Leber". Praktische Gastroenterologie, Hg. E.Hafter. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1978.

Küfferle,B. "Zum Spektrum der Nebenwirkungen von Clozapin". Clozapin: 2.Symposion, Wien, 7.6.1975. Hgg. P.Berner und B.Saletu. Wien: Pharmazeutika Wander und Biochemie GmbH, 1976. S. 118 - 122.

Kühn, H.A. "Krankheiten der Leber". Innere Medizin, Hg. L.Heilmeyer, 3.Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer - Verlag, 1971, Bd.2.

Levenson, J. "Neuropsychiatric side-effects of drugs in the elderly". Aging, Vol.9, New York, Raven, 1979.

Martine, G.A. "Erkrankungen der Leber und der Gallenwege". Lehrbuch der Inneren Medizin, Hgg. R.Gross und P.Schölmerich, 5.Aufl.Stuttgart - New York: F.K.Schattauer Verlag, 1977.

Mindham, R.H.S. "The major tranquillizers". Side effects of drugs Annual, Hg. M.N.G.Dukes. Amsterdam - Oxford: Excerpta medica, 1977.

Mindham, R.H.S. "The major tranquillizers". Side effects of drugs Annual, Hg. M.N.G.Dukes. Amsterdam - Oxford: Excerpta medica, 1978.

Mitchell, P.H. et al. "Effects of ' Pacatal' on symptoms in chronic psychotic female inpatients". Brit.Med.J. 1 (1957), 204.

Müller, H., R.Battegay und A.Gehring. "Die orthostatische Hypotonie als vegetative Begleiterscheinung der Therapie mit Neuroleptika und deren medikamentöse Kompensationsversuche". Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, Bd.104, Heft 2 (1969), 365 - 387.

Nieweg, H.O. "Aplastic anemia (Panmyelopathy)". Blood disorders due to drugs and other agents, Hg. R.H.Girdwood, Amsterdam: Excerpta Medica, 1973.

Oldham, A.J. und M.Bott. "The management of excitement in a general hospital psychiatric ward by high dosage Haloperidol". Acta Psych.Scand.47 (1971), 369 - 376.

Pisciotta, V. "Drug - induced Agranulocytosis". Drugs, 15 (1978), 132 - 143.

Pisciotta, V. et al. "Agranulocytosis following administration of Phenothiazine derivates". Amer.J.Med. 25 (1958), 211 - 222.

Rudenko, G.M. und V.K.Lepakhin. "The major tranquillizers". Side effects of drugs Annual, Hg. M.N.G. Dukes. Amsterdam- Oxford: Excerpta medica. 1979.

Seeman, P. und T.Lee. "Antipsychotic drugs: Direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons". Science, 188 (1975), 1217 - 1219.

Shay, H. und H.Siplet. "Study of Chlorpromazine jaundice, its mechanism and prevention". Gastroenterology, 32, 4 (1957), 571 - 591.

Stacher, A. und H.Grohs. "Hämatopoetisches System". Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, Hgg. H.P.Kuemmerle und N.Goossens. Stuttgart: Thieme 1973.

Swett, Ch., J.O.Cole, S.C.Hartz, S.Shapiro und D.Slone. "Hypotension due to Chlorpromazine". Arch.gen.Psychiat. 34 (1977), 661 - 663.

Tschan, M. und K.Neuhaus. "Knochenmarksschädigung durch Medikamente: Abklärung, therapeutische und prophylaktische Maßnahmen". Praxis,67 (1978), 1124 - 1128

Waitzkin, L. "Probable hepatic allergy to Chlorpromazin and deliberate desensitization". Ann.Int.Med. 53 (1960), 139 - 144.

Wallnöfer, H., E.Schmidt und F.W.Schmidt. Synopsis der Leberkrankheiten. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1974.

Werther, J.L. und B.I.Korelitz. "Chlorpromazine jaundice". Amer.J.Med. 22 (1957). 351 - 366.

Wintrobe, M.M. Clinical Hematology, 6.Aufl. Philadelphia: Lea & Febiger, 1968.

Ich danke Herrn Dr.H.-J.Gärtner für seine nimmermüde Bereitschaft, mir jederzeit mit fachlichem Rat zur Seite zu stehen.

Außerdem danke ich Frau Agnes Mahal für ihre tatkräftige Hilfe bei der Auswertung der Krankengeschichten.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Mutter für die ausgezeichnete, schnelle und fehlerfreie Schreibarbeit.

LEBENSLAUF

Am 2.7.50 wurde ich, Dieter Bauer, als Sohn des Ingenieurs Siegfried Bauer und der Verwaltungsangestellten Ingeborg Bauer, geb. Jahn in Zeitz/DDR geboren.

Nach dem 17.Juni 53 flohen meine Eltern aus der DDR und holten mich ein Jahr später nach Grevenbroich/Rheinland, wo ich 1957 in die Volksschule ein- und 1961 ins Gymnasium umgeschult wurde.

Im Sept.66 zogen wir nach Hagen/Westfalen um, wo ich das Fichte Gymnasium besuchte und am 13.6.70 mein Abitur bestand.

Im Nov.70 begann ich in Tübingen das Studium der Biochemie, das ich im Febr.72 abbrach.

Bis Okt.75 arbeitete ich an den verschiedensten Arbeitsplätzen als Kraftfahrer, Gipser, Fabrikarbeiter, Meinungsforscher, Taxifahrer und Krankenpfleger.

Am 1.11.75 wurde ich zur Bundeswehr einberufen. Am 8.12.75 wurde ich als Kriegsdienstverweigerer anerkannt und leistete bis Ende 76 meinen Zivildienst in einem Kindergarten für körperlich und geistig Behinderte ab.

Im Okt.76 wurde ich zum Studium der Medizin in Tübingen zugelassen.

Am 31.8.79 heiratete ich in Frankreich Marie-Renêe Guibert. Es folgte ein zweisemestriges Studium in Bordeaux.

Meine beiden Söhne Christof und Patrick wurden am 2.10.80 und 14.4.82 geboren.

Am 26.4.82 bestand ich die 3. Ärztliche Prüfung und bin seit dem 1.5.82 als Wissenschaftlicher Angestellter in der Abteilung für Anästhesie an der Universität Tübingen beschäftigt.